



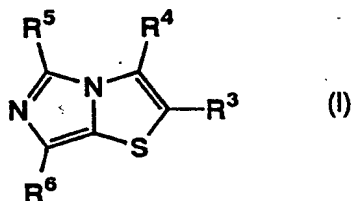
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

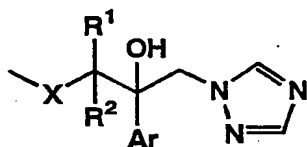
<p>(51) 国際特許分類7 C07D 513/04, A61K 31/429, 31/496, A61P 31/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/27852</p> <p>(43) 国際公開日 2000年5月18日(18.05.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06259</p> <p>(22) 国際出願日 1999年11月10日(10.11.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/319274 1998年11月10日(10.11.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社(MEIJ SEIKA KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</p> <p>勢津文仁(SETSU, Fumihito)(JP/JP) 梅村英二郎(UMEMURA, Eijiro)(JP/JP) 大塚圭子(OTSUKA, Keiko)(JP/JP) 設楽永紀(SHITARA, Eiki)(JP/JP) 奥富隆文(OKUTOMI, Takafumi)(JP/JP) 高畑 祥(TAKAHATA, Shou)(JP/JP) 〒222-0002 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) 平野文也(HIRANO, Fumiya)(JP/JP) 〒244-0801 神奈川県横浜市戸塚区品濃町515-1 南の街4-702 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: NOVEL IMIDAZO[5,1-b]THIAZOLE DERIVATIVES AND FUNGICIDES CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 新規イミダゾ[5,1-b]チアゾール誘導体及びこれを有効成分として含む抗真菌剤</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="472 1293 781 1455"> <p>(I)</p> </div> <div data-bbox="915 1318 1282 1434"> <p>(A)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Imidazo[5,1-b]thiazole derivatives represented by general formula (I) and salts thereof, which are useful as active ingredients of fungicides; wherein R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each hydrogen, lower alkyl, lower alkylthio, lower alkylsulfenyl, lower alkylsulfonyl, halogeno, lower alkoxy, nitro, cyano, substituted or unsubstituted phenyl, or the like, provided at least any one of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ -is a group represented by general formula (A): [wherein Ar is substituted phenyl; R¹ and R² are each hydrogen or methyl; and X is Y-, -Y-S(O)_n-Z- (wherein n is an integer of 0, 1 or 2; and Y and Z are each a free valency or a C₁-C₃ linear or branched hydrocarbon chain), or the like].</p>		

(57)要約

下記の式 (I) :



[R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は水素原子、又は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換若しくは無置換のフェニル基などを示し、ただしR³、R⁴、R⁵、及びR⁶のいずれか1つは下記の式 (A) :



[Arは置換フェニル基を示し；R¹及びR²は水素原子又はメチル基を示し；Xは-Y-、-Y-S(O)_n-Z- {nは0、1又は2の整数を示し；Y及びZは結合手又は炭素数1から5個の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素鎖を示す} などの基を示す] で表される基を示す] で表される抗真菌剤の有効成分として有用なイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体又はその塩。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TZ タンザニア
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

新規イミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体
及びこれを有効成分として含む抗真菌剤

技術分野

本発明は、分子内に置換又は無置換のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール基を有する新規な化合物及びその製造方法、並びにこれを有効成分として含む医薬に関する。

背景技術

抗真菌活性を有するトリアゾール誘導体はこれまでに種々の化合物が発明されている。本発明化合物と構造類似の化合物が抗真菌作用を有することは特開平 5-230038号公報、特表平 7-502022号公報、特開平 2-104583号公報、及び特開平 2-191262号公報等で開示されている。しかし、これらは抗真菌スペクトル、水溶性及び副作用の面でまだ満足できるものではない。また最近は、フルコナゾール耐性菌の出現により、これらに有効な薬剤の開発が望まれている。

式 (I) に含まれる芳香族複素環イミダゾ [5, 1-b] チアゾールはセファロスポリンの 3 位側鎖 (特開平 8-311071号公報、国際公開 WO 95/07912 号) 及びカルバベネムの 2 位側鎖 (国際公開 WO 96/28455 号、同 WO 98/23623 号) として用いられ、強い抗菌活性をもつことがすでに見いだされている。しかし、抗真菌活性を有するトリアゾール誘導体の報告においてイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体を含有する化合物についての記載はない。

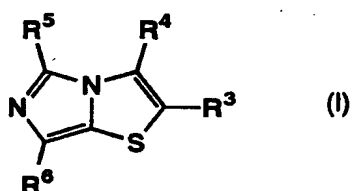
そこで、このトリアゾールの構成母核に基づき、イミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体の結合により得られる従来にない独自の構造をもつ類縁化合物の構造と活性に対する興味をもたれた。本発明は、フルコナゾール耐性カンジダ・アルビ

カンスを含むカンジダ属及びアスペルギルス属の両方に強い抗真菌作用をもち、かつ水に容易に溶解するトリアゾール誘導体又はその塩を提供することを目的としている。

発明の開示

本発明者らは、これらの知見に基づいて上記課題を解決すべく鋭意検討し、イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを有するトリアゾール誘導体の合成を行った。その結果、本発明で提供される下記式(I)で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体が、カンジダ属及びアスペルギルス属の両方に強い抗真菌活性を有すること、フルコナゾール耐性カンジダアルビカンスに有効であること、さらに塩基性基であるイミダゾ[5, 1-b]チアゾールを有するため各種酸付加塩にすると容易に水に溶解することを見出し、本発明を完成するに至った。

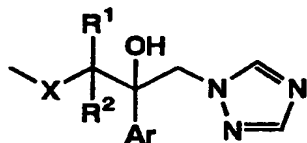
すなわち、本発明は、下記の式(I)：



〔式中、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶はそれぞれ独立に水素原子、又は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換若しくは無置換のフェニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、N-低級アルキルアミノカルボニル基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルケニル基、及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基〔ここで言う低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は低級アルケニル基の1つ以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、N-低級アルキルアミノカルボニル基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級ア

ルコキシカルボニル基、N-低級アルキルアミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニル基、(N-低級アルキルアミノ)スルホニル基、及び(N-低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されていてもよい}を示し、

ただし R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のいずれか1つは下記の式(A)：



[式中、Arは置換フェニル基を示し； R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又はメチル基を示し；Xは-Y-、-Y-S(O)_n-Z-、-Y-O-Z-、-N(R)-CO-、-N(R)-Z-、及び-Y-L-Z- {式中、nは0、1又は2の整数を示し；Y及びZはそれぞれ独立に結合手又は炭素数1から5個の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素鎖(ここで言う炭化水素鎖は1又は2個の不飽和結合を有してもよい)を示し；Rは水素原子、又は低級アルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基、アリールカルボニル基、ホルミル基、及び低級アルキルカルボニル基からなる群から選ばれる基を示し、Lは飽和の含窒素ヘテロ環ジイル基を示す}からなる群から選ばれる基を示す]で表される基を示す]で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

上記発明の好ましい態様によれば、Arが2, 4-ジフルオロフェニル基である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩；及びArが2, 4-ジフルオロフェニル基であり、 R^1 及び R^2 のいずれか一方が水素原子であり、他方がメチル基である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩が提供される。

上記式(I)で表される好ましい化合物群として、 R^1 及び R^2 のいずれか一方が水素原子で他方がメチル基である化合物群を挙げることができ、これらの化合物群において、

Xが-Y-S(O)_n-Z-である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体

又はその塩；Xが $-S(O)_n-Z-$ であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩；

R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩；

R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^5 が塩素原子であり、 R^4 及び R^6 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩；

R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^5 がメチルチオ基であり、 R^4 及び R^6 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩；

R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^6 がメチル基であり、 R^4 及び R^5 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩；

R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^5 が塩素原子であり、 R^6 がメチル基であり、 R^4 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩；

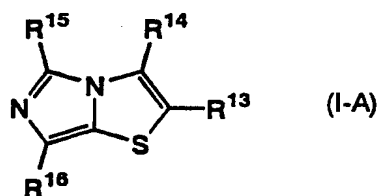
R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^4 がエチル基であり、 R^5 がメチル基であり、 R^6 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩；

R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2CH=CH-$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 がいずれも水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩が提供される。これらの化合物群においてArが2, 4-ジフルオロフェニル基である化合物群は特に好ましい。

上記式(I)に包含される別の化合物群として、上記式(I)において、Arが2, 4-ジフルオロフェニル基であり、かつXが $-S(O)_n-Z-$ である場合を除く上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩、及び上記式(I)において、Arが2, 4-ジフルオロフェニル基であり、かつXが $-S(O)_n-Z-$ である上記イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩がそれぞれ提供される。

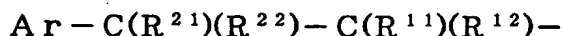
別の観点からは、本発明により、上記式(I)で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又は薬理学的に許容しうるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は好ましくは抗真菌剤として真菌感染症の予防及び／又は治療に用いることができる。上記医薬は、好ましくは1種以上の製剤用添加物を用いた医薬用組成物として提供される。また、本発明により、上記医薬の製造のための上記式(I)で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又は薬その塩の使用、及び真菌感染症の予防及び／又は治療方法であって上記式(I)で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又は薬理学的に許容しうるその塩の治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

さらに別の観点からは、本発明により上記式(I)で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩の製造方法が提供され、上記式(I)で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩の製造用中間体として有用な下記式(I-A)：



〔式中、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} はそれぞれ独立に水素原子、又は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換若しくは無置換のフェニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 N -低級アルキルアミノカルボニル基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルケニル基、及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基〔ここで言う低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基の1つ以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 N -低級アルキルアミノカルボニル基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、 N -低級アルキルアミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニル基、(N -低級アルキルアミノ)スルホニル基、及び(N -低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されていてもよい〕を示し、

ただし R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} のいずれか1つは下記の式：



〔式中、 Ar は置換フェニル基を示し； R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基を示すか、両者が結合してオキシ基又はメチレン基を示すか、あるいは R^{11} は水素原子を示し、かつ R^{12} は水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、又はアリールスルホニル基を示し； R^{21} 及び R^{22} はともに水素原子を示すか、両者が結合してメチレン基若しくはオキシ基を示すか、両者が結合してそれらが結合する炭素原子とともにスピロオキシラン環を形成するか、あるいは R^{21} は水酸基を示し、かつ R^{22} は1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル基を

示す（ただし R^{21} が水酸基であり、かつ R^{22} が1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル基である場合には、 R^{11} 及び R^{12} は結合してメチレン基を示し； R^{11} 及び R^{12} が結合してオキシ基を示す場合には R^{21} 及び R^{22} が結合してオキシ基を示すことはなく； R^{11} 及び R^{12} が結合してメチレン基を示す場合には R^{21} 及び R^{22} が結合してメチレン基を示すことはない）]で表される基を示す]で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩が提供される。上記式(IA)で表される化合物において、好ましくはArは2, 4-ジフルオロフェニル基である。

より好ましくは、 R^{21} 及び R^{22} はともに水素原子である場合には、 R^{11} 及び R^{12} は結合してオキシ基を示すか、あるいは R^{11} が水素原子を示し、かつ R^{12} が水酸基を示し；及び/又は

R^{21} 及び R^{22} が結合してオキシ基を示す場合には、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいは R^{11} は水素原子を示し、かつ R^{12} はカルボキシル基、アルコキシカルボニル基、又はアリアルスルホニル基を示す。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、アルキル基又はアルキル部分を含む置換基のアルキル部分は直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、好ましくは直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味する。本明細書において「低級」という用語は炭素数1から4個程度（アルケニル基などについては2から4個程度）を意味する。低級アルキル基又は低級アルキル部分を含む置換基のアルキル部分の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、又はシクロプロピルメチル基などを挙げることができる。ハロゲン原子という場合にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。アリアル基及びアリアル部分を含む置換基のアリアル部分としては、例えば6～14員環、好ましくは6～

10員環のアリール基を挙げることができ、より具体的にはフェニル基又はナフチル基を用いることができ、特に好ましくはフェニル基を用いることができる。

本明細書において、置換若しくは無置換のフェニル基という用語は、フェニル基が1～5個の置換基を有していてもよいことを意味している。置換フェニル基が2個以上の置換基を有する場合には、ベンゼン環上の置換基は同一でも異なっているもよい。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基、シアノ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、及びニトロ基からなる群から選ばれる置換基が好ましい。

Lは飽和の含窒素ヘテロ環ジイル基を示し、好ましくは1から2個の窒素原子を含む5から7員環の含窒素ヘテロ環ジイル基を用いることができる。含窒素ヘテロ環ジイル基は環を構成する窒素原子がY又はZとの結合に関与していることが好ましく、例えば、ピペラジン-1,4-ジイル基、ホモピペラジン-1,4-ジイル基などが好ましい。

上記式(I)のイミダゾ[5,1-b]チアゾール誘導体は分子内に1つ以上の不斉炭素を有するが、各不斉炭素は任意の立体配置をとることができる。また、1つ以上の不斉炭素に基づく純粋な形態の立体異性体(光学異性体、ジアステレオ異性体など)、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

Arが結合する炭素原子はR配置であることが望ましい。該炭素原子がR配置である場合において、R¹及びR²が同一ではない場合には、

Xが-Y-(Yは上記の定義と同義である)であるとき、R¹及びR²が結合する炭素原子はS配置であることが望ましく；

Xが-S(O)_n-Z-又は-CR₂-S(O)_n-Z-(n及びZは上記の定義と同義であり、Rは低級アルキル基である)であるとき、R¹及びR²が結合する炭素原子はR配置であることが望ましく；

Xが-Y-S(O)_n-Z-(n及びZは上記の定義と同義であり、Yは炭素数

2 から 5 の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素鎖である) であるとき、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子は S 配置であることが望ましく;

X が $-Y-O-Z-$ (n 及び Z は上記の定義と同義であり、 Y は炭素数 1 から 5 の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素鎖である) であるとき、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子は S 配置であることが望ましく;

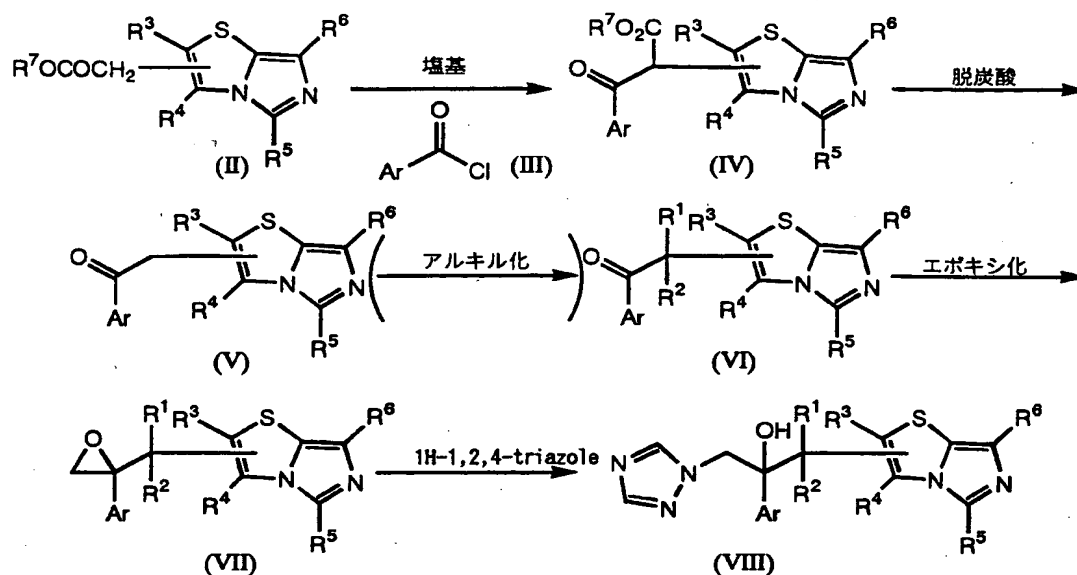
X が $-N(R)CO-$ (R は上記の定義と同義である) であるとき、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子は R 配置であることが望ましく;

X が $-N(R)-Z-$ (R 及び Z は上記の定義と同義である) であるとき、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子は R 配置であることが望ましく;

X が $-L-Z-$ (L は好ましくはピペラジン-1, 4-ジイル基であり、 Z は上記の定義と同義である) であるとき、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子は R 配置であることが望ましい。

本発明による式 (I) で表される化合物は、下記に説明する製造方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものではなく、本発明の化合物の範囲も下記の製造方法により製造された化合物に限定されることはない。本明細書の実施例には本発明の化合物の製造方法の具体例が示されているので、当業者は下記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的な説明を参照しつつ、原料化合物、反応条件、試薬などを適宜選択し、必要に応じて適宜の修飾ないし改変を行うことにより、式 (I) に包含される化合物をいずれも容易に製造することが可能である。なお、本発明の製造方法は、本発明によって明らかにされた化合物の性状に基づき、公知の手段を施してこれらを製造する全ての方法を包括する。

第 1 に、式 (I) において X が結合手である化合物は下記の方法 (A 法) に従って製造することができる。



(上記スキーム中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は上記の定義と同義であり、R⁷は低級アルキル基を示す。式(I I)で表される化合物における置換基：R⁷OCOCH₂-についての表記は、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶のいずれか1つがR⁷OCOCH₂-で表される基であることを意味しており、以下、本明細書において他の化合物についても同様に記載する。)

第1工程におけるスキーム中の式(I I)で表される化合物は、特開平8-311071号公報に記載の方法により合成することができる。

第1工程において、式(I I)で表される化合物から式(IV)で表される化合物への変換は、以下の方法により行うことができる。すなわち、窒素又はアルゴン気流下、式(I I)で表される化合物に対して1当量又は過剰量の塩基を反応溶媒に加え、-80℃から0℃において10分から24時間反応させる。このときの塩基は、例えばリチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等が好ましく、反応溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチリン酸トリアミド等が挙げられる。この溶液に式(I I I)で表される化合物を加え、-80℃から50℃において10分から24時間反応させることにより式(IV)で表される化合物を得ることができる。

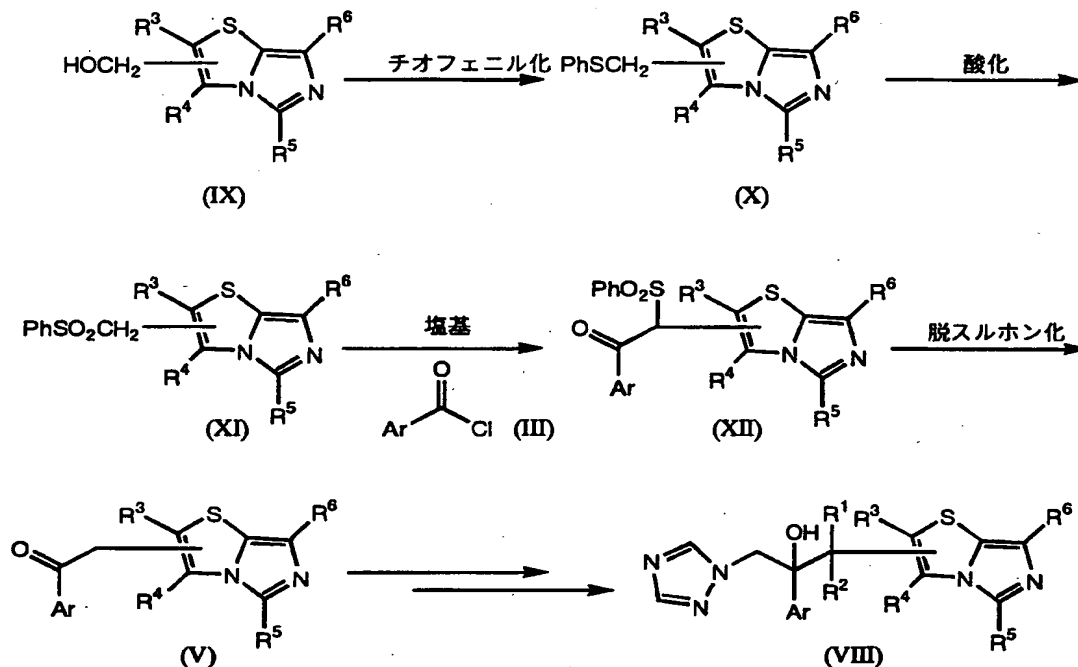
第2工程において、式(IV)で表される化合物から式(V)で表される化合物への変換は、酸存在下で加熱することによっても行えるが、好ましくは、式(IV)で表される化合物をジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒に溶解し、塩化ナトリウムを加えた後、50℃から200℃で5分から24時間加熱することにより行うことができる。さらに好ましくは、少量の水を含むジメチルスルホキシド中、150℃で5分から1時間反応を行うことができる。

R¹及びR²のいずれもが水素である場合を除き、第3工程のアルキル化を例えば以下の方法にて行うことができる。すなわち、クロロホルム等の不活性溶媒と水の2層系溶媒中、式(V)で表される化合物を相間移動触媒(例えば、硫酸テトラブチルアンモニウム等)及びヨウ化メチル等のアルキルハライドを過剰量用いて0℃から沸点温度において30分から24時間反応させることにより式(VI)で表される化合物を得ることができる。

第4工程において、式(VI)で表される化合物から式(VII)で表される化合物への変換は、トリメチルスルホソニウムヨード等を用いても行うことができるが、好ましくは、式(VI)で表される化合物及び1当量又は過剰量のプロモクロロメタンを不活性溶媒に溶解し、窒素あるいはアルゴン気流下、1当量又は過剰量の塩基の存在下で-80℃から室温において10分から24時間反応させることにより式(VII)で表される化合物を得ることができる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましく、塩基としては、例えばn-ブチルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等が挙げられる。

第5工程において、式(VII)で表される化合物から式(VIII)で表される化合物への変換は、以下の方法により行うことができる。すなわち、式(VII)で表される化合物をN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒に溶解し、1H-1,2,4-トリアゾールのナトリウム、カリウム、リチウム、テトラブチルアンモニウム等の塩を過剰量加え、室温から150℃で反応させることにより式(VIII)で表される化合物を得ることができる。

第2に、式(I)においてXが結合手である化合物は下記の方法(B法)に従って製造することができる。



(上記スキーム中、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は上記の定義と同義である)

第1工程におけるスキーム中の式(IX)で表される化合物は特開平8-311071号公報に記載の方法により合成することができる。

第1工程において、式(IX)で表される化合物から式(X)で表される化合物への変換は、以下の方法により行うことができる。すなわち、式(IX)で表される化合物及び1当量又は過剰量のジフェニルジスルフィドをピリジンに溶解し、1当量又は過剰量のトリブチルホスフィン等のホスフィン試薬を作用させ、 -20°C から還流温度にて10分から24時間反応させることにより式(X)で表される化合物を得ることができる。このときの反応溶媒としてテトラヒドロフラン等の不活性溶媒を用いても反応が進行するが、ピリジンが最も好ましい。

第2工程において、式(X)で表される化合物の式(XI)で表される化合物への変換は、通常の酸化剤(例えば、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等)

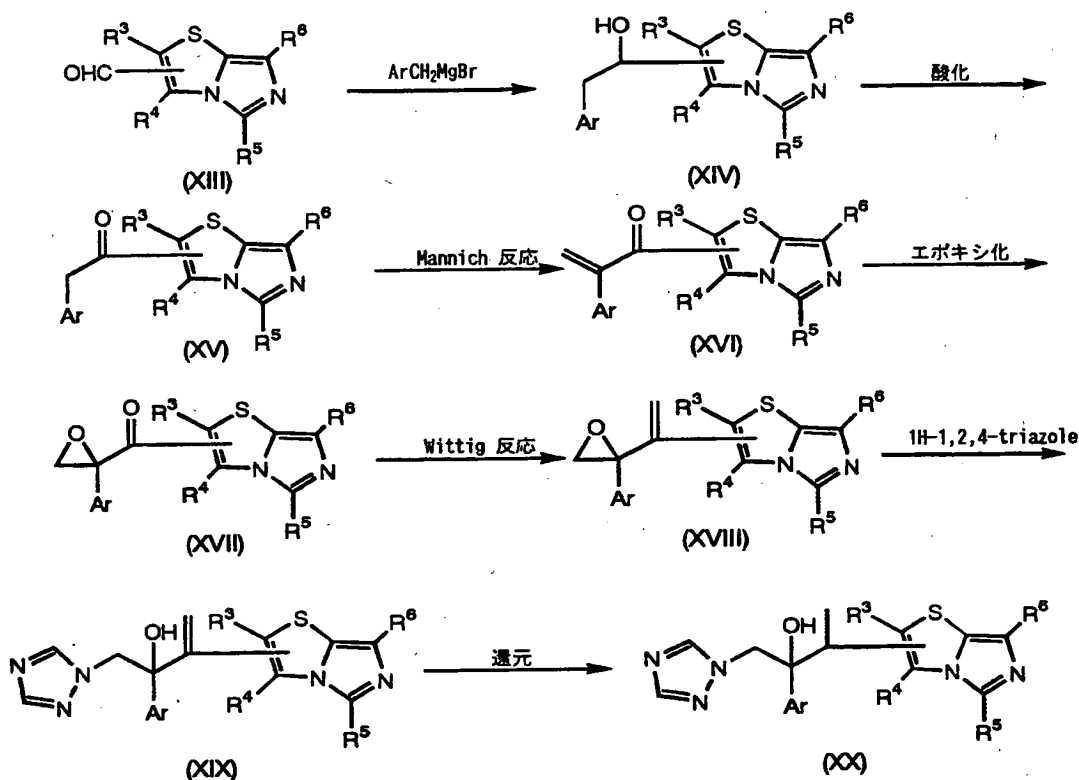
を用いても行えるが、好ましくは、水及びテトラヒドロフラン、メタノール等の水溶性溶媒の混合溶媒中、 -20°C から室温においてオクソンを作用させ、10分から24時間反応させることにより、式(X I)で表される化合物を効率的に得ることができる。

第3工程において、式(X I)で表される化合物の式(X I I)で表される化合物への変換は、A法の第1工程と同様な方法で行うことができる。

第4工程において、式(X I I)で表される化合物の式(V)で表される化合物への変換は、通常の脱スルホン化に用いられる還元剤(例えばナトリウムアマルガムやラネーニッケル、トリブチルスズクロリド等)を用いても行えるが、以下の方法により収率良く行うことができる。すなわち、過剰量のヨウ化サマリウム及びヘキサメチルリン酸トリアミドのテトラヒドロフラン溶液に式(X I I)で表される化合物のテトラヒドロフラン(ヘキサメチルリン酸トリアミドと混合しても良い)溶液を加え、 -80°C から 50°C において5分から24時間反応させることにより式(V)で表される化合物を得ることができる。

第5工程以降はA法と同様な方法を用いて、式(V)で表される化合物より式(V I I I)で表される化合物へと誘導することができる。

第3に、式(I)においてXが結合手であり、 R^1 、 R^2 のいずれか一方が水素原子で他方がメチル基である化合物は下記の方法(C法)に従って製造することができる。



(上記スキーム中、Ar、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上記の定義と同義である。)

第1工程におけるスキーム中の式(XIII)で表される化合物は特開平8-311071号公報に記載の方法により合成した置換又は無置換のイミダゾ[5,1-b]チアゾールをVilsmeier試薬を用いてホルミル化するか、あるいは対応するヒドロキシメチル体を酸化することにより製造できる。

第1工程において、式(XIII)で表される化合物から式(XIV)で表される化合物への変換は、以下の方法により行うことができる。すなわち、式(XIII)で表される化合物のテトラヒドロフラン溶液に適時調製する1当量又は過剰量の2,4-ジフルオロベンジルマグネシウムブロミドに代表されるベンジルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフランあるいはジエチルエーテル溶液を -78°C から室温にて加え、同温にて10分から24時間反応させることにより式(XIV)で表される化合物を得ることができる。

第2工程において、式(XIV)で表される化合物の式(XV)で表される化合

物への変換は、通常の酸化法（例えば、Swern酸化等）を用いても行えるが、好ましくは、塩化メチレン等の不活性溶媒中、過剰量の二酸化マンガンを作用させ、0℃から50℃にて10分間から24時間反応させることにより、式(XV)で表される化合物を得ることができる。

第3工程において、式(XV)で表される化合物から式(XVI)で表される化合物への変換は、以下の方法により行うことができる。すなわち、式(XV)で表される化合物の無水酢酸溶液に1当量又は過剰量のN, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタンを加え、室温から還流温度にて30分間から24時間反応させることにより式(XVI)で表される化合物を得ることができる。

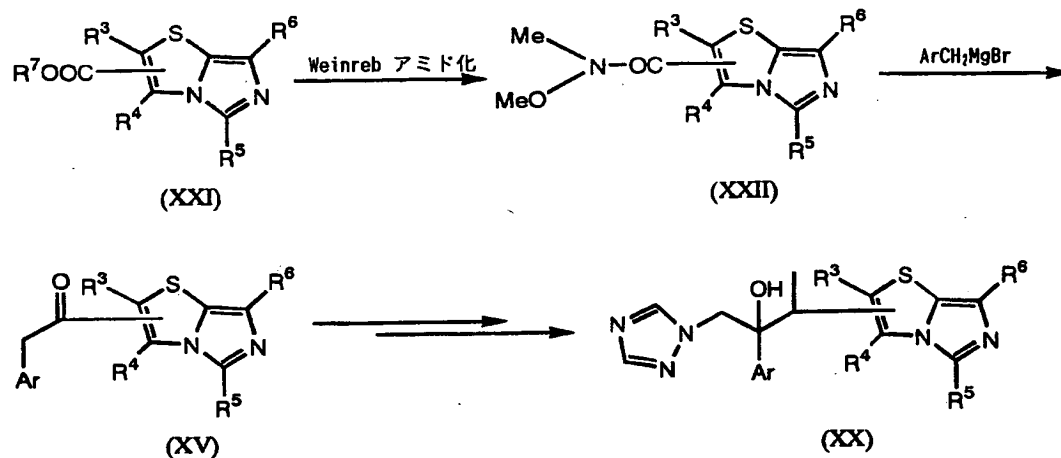
第4工程において、式(XVI)で表される化合物から式(XVII)で表される化合物への変換は、通常の酸化剤（例えば、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等）を用いても行えるが、好ましくは、トルエン等の不活性溶媒中、触媒量の水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液存在下、tert-ブチルヒドロペルオキシドを作用し、室温から50℃にて10分間から24時間反応させることにより、式(XVII)で表される化合物を効率的に得ることができる。

第5工程は、通常のWittig反応により進行し、式(XVII)で表される化合物から式(XVII I)で表される化合物を得ることができる。

第6工程は、A法の第5工程と同様な方法により行うことができる。

第7工程において、式(XIX)で表される化合物から式(XX)で表される化合物への変換は、パラジウム／炭素等の触媒存在下の接触水素化によっても行えるが、好ましくは、トルエン等の不活性溶媒に式(XIX)で表される化合物を溶解あるいは懸濁させ、過剰量のp-トルエンスルホンヒドラジドを作用させ、80℃から150℃において30分間から24時間反応させることにより行うことができる。

第4に、式(I)においてXが結合手であり、R¹及びR²のいずれか一方が水素原子で他方がメチル基である化合物は下記の方法(D法)に従って製造することができる。



(スキーム中、 Ar 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は上記の定義と同義であり、 R^7 は低級アルキル基を示す)

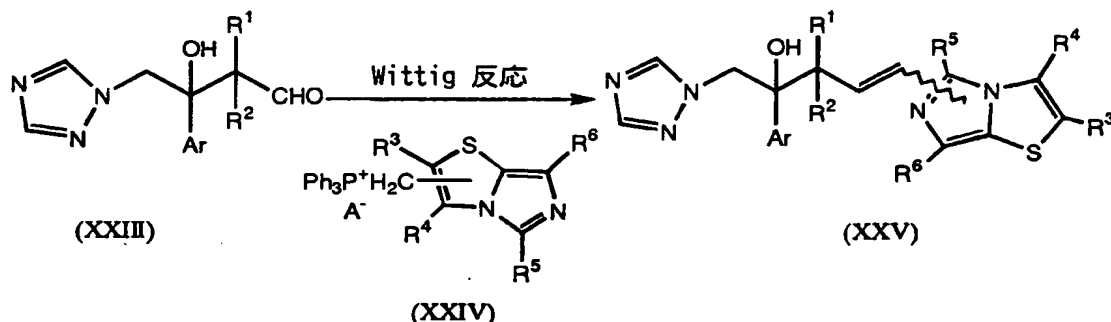
第1工程におけるスキーム中の式(XXI)で表される化合物は特開平8-311071号公報に記載の方法により合成することができる。

第1工程において、式(XXI)で表される化合物から式(XXII)で表される化合物への変換は、ワインレブ(Weinreb)のアミド化法により行うことができる。すなわち、N,O-ジメチルアミン塩酸塩を塩化メチレン等の不活性溶媒に懸濁させ、 $-30^{\circ}C$ から $0^{\circ}C$ にてトリメチルアルミニウムを加え、10分から1時間後に式(XXI)で表される化合物の塩化メチレン溶液を添加し、 $0^{\circ}C$ から $50^{\circ}C$ において10分から24時間反応させることにより式(XXII)で表される化合物を得ることができる。

第2工程は、C法の第1工程と同様な方法にて行い、式(XV)で表される化合物を得ることができる。

第3工程以降はC法と同様な方法を用いて、式(XV)で表される化合物より式(XX)で表される化合物へと誘導することができる。

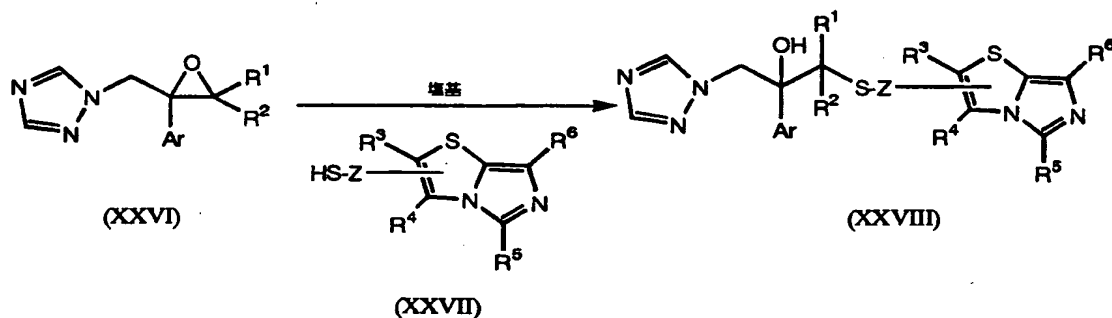
第5に、式(I)においてXが $-CH=CH-$ である化合物は下記の方法に従って製造することができる。



(スキーム中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は上記の定義と同義であり、Aは塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。)

式(XXIII)で表される化合物と式(XXIV)で表される化合物とを通常のWittig反応に付すことにより式(XXV)で表される化合物を得ることができる。なお、式(XXIII)で表される化合物は、例えばChem. Pharm. Bull., 46, 623 (1998)に記述された方法に準じて製造することができ、式(XXIV)で表される化合物は、例えば国際公開WO98/23623号に記述された方法に準じて製造することができる。

第6に、式(I)においてXが-S-Zである化合物は下記の方法に従って製造することができる。

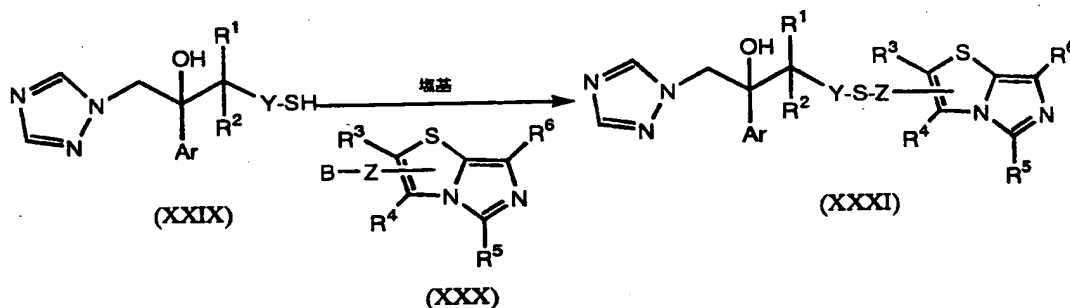


(スキーム中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びZは上記の定義と同義である。)

式(XXVI)で表される化合物と式(XXVII)で表される化合物とを過剰量の塩基存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、又はアセトニトリル等の溶媒中で0℃から150℃にて30分

間から24時間反応させることにより式(XXVII)で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる塩基としては、例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等が挙げられる。なお、式(XXVI)で表される化合物は、例えば特開平5-230038号公報に記述された方法に準じて製造することができ、式(XXVII)で表される化合物は、例えば特開平8-311071号公報に記述された方法に準じて製造することができる。

第7に、式(I)においてXが-Y-S-Zである化合物は下記の方法によって製造することができる。

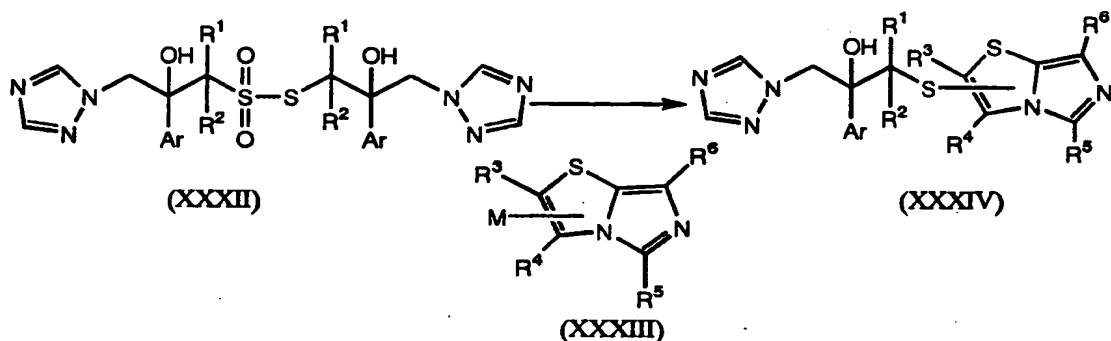


(スキーム中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y、及びZは上記の定義と同義であり、Bは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トールエンスルホニルオキシ基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。)

式(XXIX)で表される化合物と式(XXX)で表される化合物とを過剰量の塩基存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド及びアセトニトリル等の溶媒中で0℃から150℃にて30分から24時間反応させることにより式(XXXI)で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる塩基としては、例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、テトラブチルアンモニウムフルオリド等が挙げられる。なお、式(XXIX)で表される化合物は、例えば特開平5-230038号公報に記述さ

れた方法に準じて製造することができ、式 (XXX) で表される化合物は、例えば WO 98/23623 号に記述された方法に準じて製造することができる。

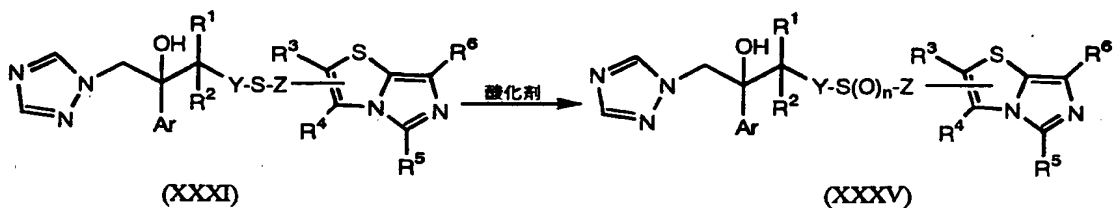
第8に、式 (I) において X が硫黄原子である化合物は下記の方法によって製造することができる。



(スキーム中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は上記の定義と同義であり、MはLi、MgCl、MgBr、MgI等を示す。)

式 (XXXII) で表される化合物と式 (XXXIII) で表される化合物とをテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中で0℃から50℃にて30分から24時間反応させることにより式 (XXXIV) で表される化合物を得ることができる。なお、式 (XXXII) で表される化合物は、Chem. Pharm. Bull., 41, 1043 (1993) に記述された方法に準じて製造することができ、式 (XXXIII) で表される化合物は、国際公開WO 98/23623 号に記述された方法に準じて製造することができる。

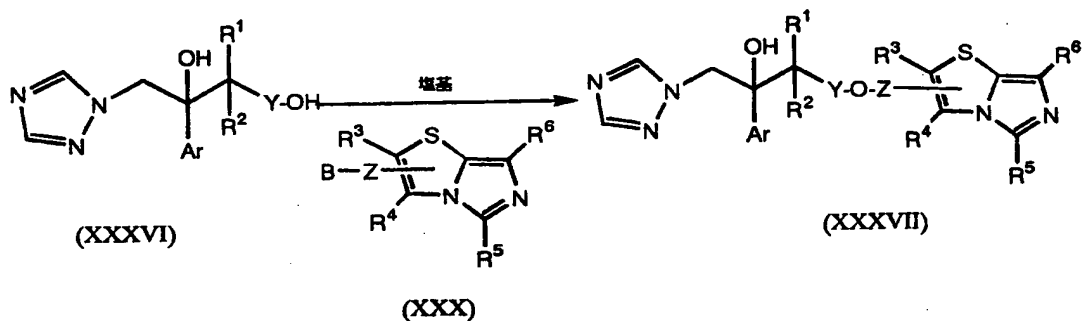
第9に、式 (I) において X が -Y-SO₂-Z- 及び -Y-SO₂-Z- である化合物は下記の方法に従って製造することができる。



(スキーム中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y、及びZは上記の定義と同義であり、nは1又は2を示す。)

式 (XXXI) で表される化合物に対し、*m*-クロロ過安息香酸、オクソン等の酸化剤を作用させ、 -20°C から室温にて30分間から24時間反応させることにより式 (XXXV) で表される化合物を得ることができる。*m*-クロロ過安息香酸を使用する際に用いられる溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム等の不活性溶媒が挙げられ、オクソンを使用する際に用いられる溶媒としては水及びテトラヒドロフラン、メタノール等の水溶性溶媒が挙げられる。

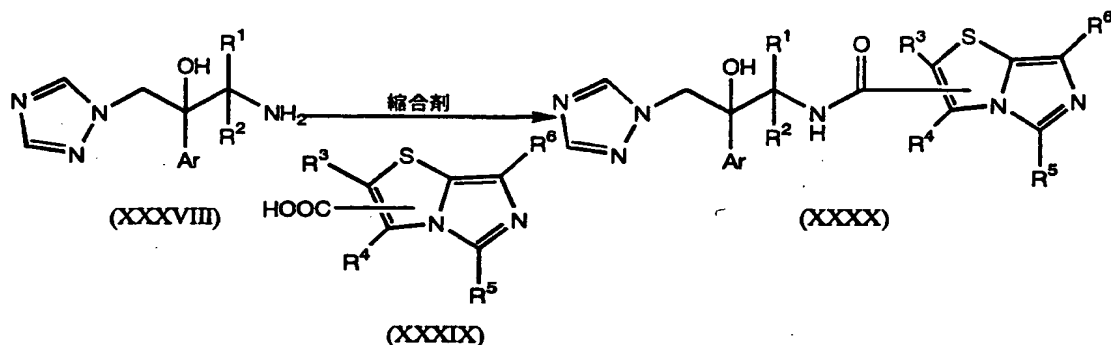
第10に、式 (I) においてXが $-\text{Y}-\text{O}-\text{Z}-$ である化合物は下記の方法によって製造することができる。



(スキーム中、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Y、及びZは上記の定義と同義であり、Bは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。)

式 (XXXVI) で表される化合物と式 (XXX) で表される化合物とを過剰量の塩基存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド及びアセトニトリル等の溶媒中で 0°C から 150°C にて30分から24時間反応させることにより式 (XXXVII) で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる塩基としては、例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、テトラブチルアンモニウムフルオリド等が挙げられる。なお、(XXXVI) で表される化合物は、例えば、特開平11-80135号公報に記述された方法に準じて製造することができる。

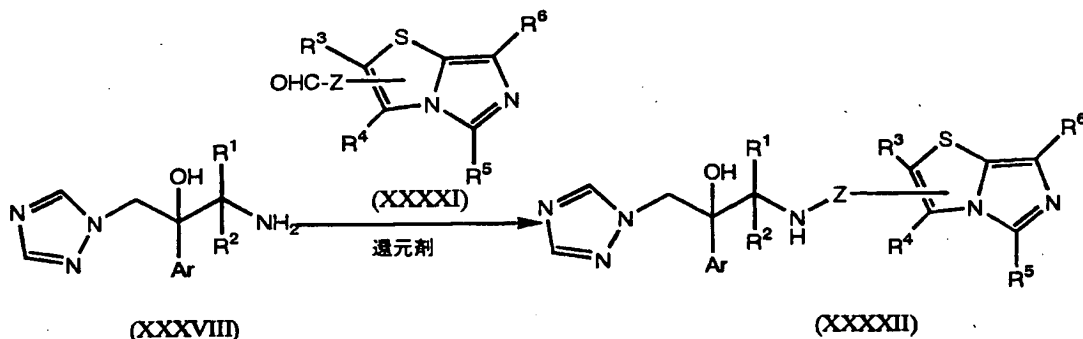
第11に、式(I)においてXが-NHCO-である化合物は下記の方法に従って製造することができる。



(スキーム中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は上記の定義と同義である。)

式(XXXVII I)で表される化合物から式(XXXX)で表される化合物への変換は、以下の方法により行うことができる。すなわち、式(XXXVII I)で表される化合物と式(XXXIX)で表される化合物とを触媒量あるいは1当量以上の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化剤及び1当量あるいは過剰量の縮合剤存在下、不活性溶媒中で0℃から50℃にて30分から24時間反応させることにより式(XXXX)で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等が挙げられ、縮合剤としてはジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド等が挙げられる。なお、式(XXXVII I)で表される化合物はChem. Pharm. Bull., 38, 2476 (1990)に記述された方法に準じて製造することができ、式(XXXIX)で表される化合物は特開平8-311071号公報に記述された方法により合成されるエステル化合物を加水分解することにより製造することができる。

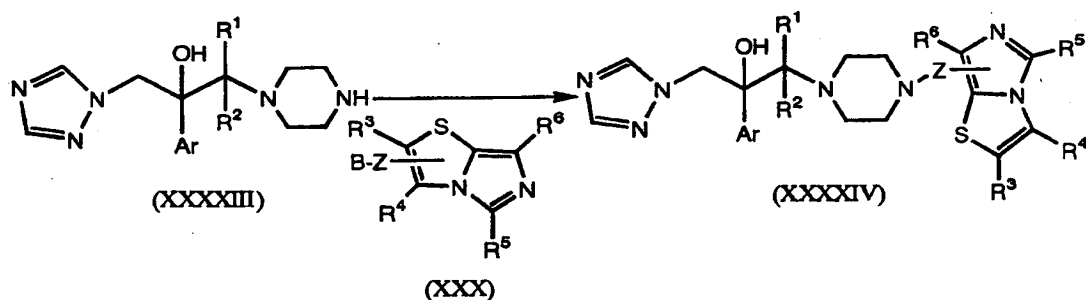
第12に、式(I)においてXが-NH-Z-である化合物は下記の方法に従って製造することができる。



(上記スキーム中で、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びZは上記の定義と同義である。)

式 (XXXVII I) で表される化合物から式 (XXXX I I) で表される化合物への変換は、以下の方法により行うことができる。すなわち、式 (XXXV I I) で表される化合物と式 (XXXX I) で表される化合物とをメタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0℃から還流温度にて30分間から24時間反応させ、生じるイミニウム塩を過剰量の水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、0℃から還流温度にて30分間から24時間還元することにより式 (XXXX I I) で表される化合物を得ることができる。

第13に、式 (I) においてXが-L-Z- (Lはピペラジン-1, 4-ジイル基を示す) である化合物は下記の方法に従って製造することができる。

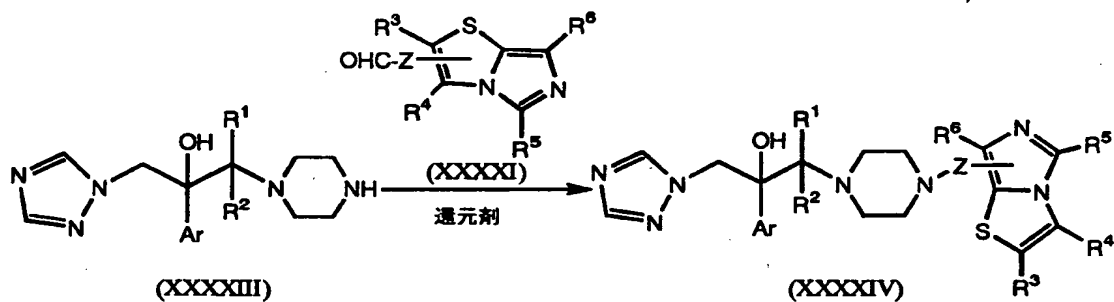


(上記スキーム中で、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びZは上記の定義と同義であり、Bは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ

基を示す。)

式 (XXXXIII) で表される化合物と式 (XXX) で表される化合物を過剰量の塩基存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、又はアセトニトリル等の溶媒中で0℃から150℃にて30分から24時間反応させることにより式 (XXXXIV) で表される化合物を得ることができる。ここで用いられる塩基としては、例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、テトラブチルアンモニウムフルオリド等が挙げられる。なお、式 (XXXXIII) で表される化合物は、国際公開WO98/31675号に記述された方法に準じて製造することができる。

第14に、式 (I) においてXが-L-Z- (Lはピペラジン-1, 4-ジイル基を示す) である化合物は下記の方法に従っても製造することができる。



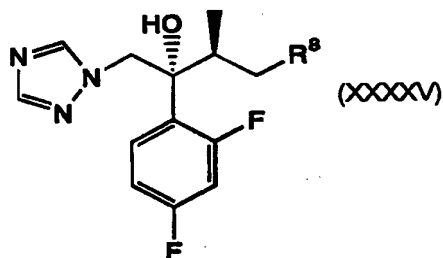
(スキーム中、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びZは上記の定義と同義であり、Bは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。)

式 (XXXXIII) で表される化合物から式 (XXXXIV) で表される化合物への変換は、以下の方法によっても行うことができる。すなわち、式 (XXXXIII) で表される化合物と式 (XXXI) で表される化合物とをメタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0℃から還流温度にて30分から24時間反応させ、生じるイミニウム塩を過剰量の水素化ホウ素

ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、0℃から還流温度にて30分間から24時間還元することにより式(XXXXXIV)で表される化合物を得ることができる。

上記の式(I-A)で表される化合物のほか、上記の式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、及び(XIX)で表される化合物は、本発明の式(I)で表される化合物の製造用中間体として有用であり、これらの化合物は本発明の範囲に含まれる。

また、下記の式(XXXXXV)：



(式中、R⁸はハロゲン原子又は置換若しくは無置換のチオール基を示し、好ましくは臭素原子、チオール基、低級アルカノイル置換チオール基を示し、さらに好ましくは臭素原子、チオール基、アセチルチオール基を示す)

で表される化合物も本発明の式(I)で表される化合物の製造用中間体として有用である。

本発明の式(I)のイミダゾ[5,1-b]チアゾール誘導体及び上記の式(I-A)、上記の式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、及び(XIX)で表される化合物、並びに式(XXXXXV)で表される化合物は、これらに通常の方法に従って酸を作用させることにより容易に塩とすることができる。上記の酸としては、薬理的に許容しうる酸が好ましく、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、例えば酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸を使用することができるが、特にこれらに限定されるも

のではない。本発明の範囲には、遊離形態の上記化合物及びその塩のほか、それらの水和物及びそれらの溶媒和物が包含され、結晶性物質である場合には、任意の結晶形の物質が本発明の範囲に包含される。

上記の式 (I) で表される化合物又は薬理学上許容されるその塩は抗真菌作用を有しており、上記の式 (I) で表される化合物又は薬理学上許容されるその塩を有効成分として含む本発明の医薬は、経口又は非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトを含め全ての哺乳動物に投与することができる。本発明の医薬の有効成分としては、上記の式 (I) で表される化合物及び薬理学上許容されるその塩、及びそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができ、上記物質を 1 種又は 2 種以上組み合わせて用いることができる。

本発明の医薬は、投与経路に応じて適当な剤形として調製することができ、具体的には主として静注、筋注等の注射剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、吸入剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などの非経口投与剤、あるいはカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ剤等の経口剤のいずれかの製剤形態に調製することができる。一般的には、これらの製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性化剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などの製剤用添加物を用いて常法により医薬組成物として製造することができる。

使用可能な無毒性の製剤用添加剤としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース、又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、ラノリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。投与量は用法、患者の年齢、性別、症状の程度等を考慮して適宜決定されるが、例えば、カンジダ感染症の治療のためには、経口投与では通常成人 1 日 1 人当たり約 1 - 2 0 0 0 m g、好ましくは、1 0 - 1 0 0 0 m g の投与量であり、これを 1 日 1 回又は数回にわけて投与することができる。

本発明により得られる新規イミダゾ〔5, 1-b〕チアゾール誘導体又はそれらの薬理学的に許容しうる塩が、 IC_{50} の測定及びマウス感染治療実験により極めて優れた抗真菌活性を有し、またフルコナゾール耐性菌に対しても有効であることが明らかとなった。例えば、カンジダ属及びアスペルギルス属の両方に抗真菌作用を有する化合物は、ヒトを含め全ての哺乳動物における真菌症の治療及び予防に対して特に有効な医薬の有効成分として特に有用である。

実施例

以下に、本発明化合物を得るための実施例及び合成例と本発明化合物の理化学性状を示す。なお、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、ノルマルブチル基はn-ブチル、ノルマルプロピル基はプロピル、tert-ブチル基はt-ブチルと表し、イソプロピル基及びイソブチル基はそのまま表記した。

合成例 1

7-ホルミルイミダゾ〔5, 1-b〕チアゾール

N, N-ジメチルホルムアミド 62.5 ml (807 mmol) の塩化メチレン (300 ml) 溶液に氷冷下、オキシ塩化リン 73.7 ml (790 mmol) の塩化メチレン (300 ml) 溶液を滴下した。室温で1時間攪拌後、イミダゾ〔5, 1-b〕チアゾール 20 g (161 mmol) の塩化メチレン (150 ml) 溶液を滴下し、この溶液を1時間加熱還流した。反応溶液を氷水にあげ、50%水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性とした。塩化メチレンで何度も抽出し、あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=9:1で溶出) にて精製し、表題の化合物 17.6 g (収率72%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.17 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 9.93 (1H, s)

合成例 2

7-フェニルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 6.08 g (40 mmol) のピリジン (50 ml) 溶液に氷冷下ジフェニルジスルフィド 17.5 g (80 mmol) 及びトリ n-ブチルホスフィン 20 ml (80 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応溶媒をできるだけ留去し、塩化メチレンで希釈した。5%硫酸水素カリウム水溶液、10%水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:トルエン=1:1で溶出) にて精製し、表題の化合物 8.4 g (収率 85%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.11–7.36 (6H, m), 7.93 (1H, s),
MS (TSP): 247 (M^++1)

合成例 3

7-フェニルスルホニルメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 2 の表題化合物 246 mg (1 mmol) をテトラヒドロフラン、メタノール及び水混合溶媒 (3:1:1) 5 ml に溶解し、氷冷下オクソン 1.84 g (3 mmol) を添加した。同温で 30 分間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 250 mg (収率 90%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.54 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.43–7.74 (5H, m), 7.95 (1H, s)
MS (TSP): 279 (M^++1)

合成例 4

7-ホルミル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 3.45 g (25 mmol)、オキシ塩化リン 11.4 ml (123 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド 9.7 ml (125 mmol) を用い、合成例 1 と同様にして表題の化合物 3.7 g (収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 9.84 (1H, s)
MS (TSP): 167 (M^++1)

合成例 5

7-ホルミル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 1.43 g (10.4 mmol)、オキシ塩化リン 4.7 ml (50.8 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml (51.8 mmol) を用い、合成例 1 と同様にして表題の化合物 613 mg (収率 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 7.32 (1H, s), 7.94 (1H, s), 9.89 (1H, s)
MS (TSP): 167 (M^++1)

合成例 6

5-トリフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-アミノメチルチアゾール 5.7 g (50 mmol) 及び トリエチルアミン 14 ml (100 mmol) の塩化メチレン (60 ml) 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸エチル 12 ml (100 mmol) を滴下し、同温で 20 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残留物をキシレンに溶解し、オキシ塩化リン 23 ml (250 mmol) を加え 8 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、塩化メチレンで

希釈し、飽和炭酸カリウム水溶液を用いて中和した。有機層と水層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：塩化メチレン＝１：４で溶出）にて精製し、表題の化合物 8. 2 g（収率 85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 04 (1H, d, $J=4. 1\text{ Hz}$), 7. 23 (1H, s), 7. 59 (1H, d, $J=4. 1\text{ Hz}$)

MS (TSP) : 193 (M^++1)

合成例 7

7-ホルミル-5-トリフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 6 の表題化合物 8 g (41. 7 mmol)、オキシ塩化リン 19 ml (204 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド 16 ml (208 mmol) を用い、合成例 1 と同様にして表題の化合物 6. 1 g（収率 67%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 33 (1H, d, $J=4. 2\text{ Hz}$), 7. 73 (1H, d, $J=4. 2\text{ Hz}$), 9. 95 (1H, s)

MS (TSP) : 221 (M^++1)

合成例 8

7-ホルミル-5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 5. 9 g (34. 7 mmol)、オキシ塩化リン 15. 9 ml (170 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド 13. 5 ml (174 mmol) を用い、合成例 1 と同様にして表題の化合物 5. 1 g（収率 74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 68 (3H, s), 7. 14 (1H, d, $J=4. 2\text{ Hz}$), 7. 52 (1H, d, $J=4. 2\text{ Hz}$), 9. 87 (1H, s)

MS (EI) : 198 (M^+)

合成例 9

7-ホルミル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 3.8 g (27.5 mmol)、
オキシ塩化リン 12.6 ml (136 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムア
ミド 10.6 ml (136 mmol) を用い、合成例 1 と同様にして表題の化合
物 3.15 g (収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 6.70 (1H, s),
7.94 (1H, s), 9.91 (1H, s)

MS (TSP): 167 (M^++1)

合成例 10

3-ジフルオロメチル-7-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 580 mg (3.3 mmol)、
オキシ塩化リン 1.52 ml (16.2 mmol) 及び N, N-ジメ
チルホルムアミド 2.6 ml (29.2 mmol) を用い、合成例 1 と同様にし
て表題の化合物 462 mg (収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.86 (1H, t, $J=54.0\text{ Hz}$), 7.
45 (1H, s), 8.15 (1H, s), 9.94 (1H, s)

MS (TSP): 203 (M^++1)

合成例 11

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-N-メトキシ-N-メチルカルボキシ
アミド

N, O-ジメチルヒドロキシルアミン-塩酸塩 1.75 g (17.9 mmol)
の塩化メチレン (25 ml) 懸濁液に -15°C にて 2M トリメチルアルミニウム
ヘキサン溶液 17.9 ml (35.8 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌
した。次いで 5-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 2.3

4 g (11.9 mmol) の塩化メチレン (25 ml) 溶液を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。水を氷冷下注意深く加え、反応を終了させた後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:塩化メチレン = 1 : 1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 2 g (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.15 (3H, s), 3.69 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (EI): 211 (M^+)

合成例 12

ジメトキシフェニルメチルジスルフィド

4-メトキシ- α -トルエンチオール 43.7 g (283 mmol) 及びトリエチルアミン 79 ml (567 mmol) の塩化メチレン (500 ml) 溶液に -20°C にてメタンスルホニルクロリド 32.9 ml (425 mmol) を加えた。室温で18時間攪拌後、水、1N塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査にイソプロピルエーテルを加え、沈殿化し、沈殿物を濾過することにより表題の化合物 30.4 g (収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (4H, s), 3.80 (6H, s), 6.85 (4H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.17 (4H, d, $J=6.7\text{ Hz}$)

MS (EI): 306 (M^+)

合成例 13

2-(N,N-ジメトキシフェニルメチル) アミノメチルチアゾール

2-アミノメチルチアゾール 9.57 g (83.8 mmol)、無水炭酸カリウム 34.8 g (251 mmol)、ヨウ化ナトリウム 27.7 g (184 mmol)

1) のN, N-ジメチルホルムアミド (300 ml) 溶液に氷冷下、メトキシフェニルメチルクロリド 25 ml (184 mmol) を加え、室温で22時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：2で溶出) にて精製し、表題の化合物 22.3 g (収率75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.59 (4H, s), 3.79 (6H, s), 3.88 (2H, s), 6.87 (4H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.34 (4H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$)

合成例 14

2-(N, N-ジメトキシフェニルメチル) アミノメチル-5-メトキシフェニルメチルチオチアゾール

合成例 13 の表題化合物 9.5 g (26.8 mmol) の無水テトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に -78°C にて1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 21 ml (33.6 mmol) を滴下した。同温で30分間攪拌後、合成例 12 の表題化合物 10.4 g (34.1 mmol) の無水テトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を -78°C にて加え、同温で30分間、室温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：トルエン=1：10で溶出) にて精製し、表題の化合物 8.97 g (収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.54 (4H, s), 3.72 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.80 (6H, s), 3.89 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.87 (4H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.29 (4H, d, $J=8.7\text{ Hz}$),

7.40 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 507 (M⁺+1)

合成例 15

2-ホルミルアミノメチル-5-メトキシフェニルメチルチオチアゾール

合成例 14 の表題化合物 8.33 g (16.4 mmol) のトリフルオロ酢酸 (100 ml) 溶液に 2-メルカプトベンゾチアゾール 27.5 g (164 mmol) を加え 70℃ で 17 時間攪拌した。塩化メチレン及び水で希釈後、5 N 水酸化カリウム水溶液で中和し、水層と有機層を分離した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をメタノール (100 ml) で溶解し、水酸化カリウム 10 g (178 mmol) の水 (100 ml) 溶液を加え室温で 17 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、ギ酸 (20 ml) 及び無水酢酸 (10 ml) を 50℃ で 30 分間反応させたものを氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 2.5 g (収率 52%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.80 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.71 (2H, d, J=4.9 Hz), 6.79-6.81 (3H, m), 7.08 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.41 (1H, s), 8.25 (1H, s)

MS (TSP) : 295 (M⁺+1)

合成例 16

5-ベンゾイルチオ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール

合成例 15 の表題化合物 1.66 g (5.63 mmol) のトリフルオロ酢酸 (4

0 ml) 溶液に氷冷下、アニソール 2 ml 及びトリフルオロ酢酸水銀 2.67 g (6.26 mmol) を加えた。同温で 30 分間攪拌後、ジエチルエーテルで沈殿化させ、濾取した。このメタノール (100 ml) 懸濁液に硫化水素ガスを 30 分間バブリングし、不溶物を濾過した。溶媒を留去し得られる残査を無水テトラヒドロフラン 35 ml に溶解させ、無水安息香酸 2.25 g (9.95 mmol) 次いで水素化ナトリウム 199 mg (4.98 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：トルエン = 2 : 1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 739 mg (収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.85 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 6.50–6.65 (1H, brs), 7.49–7.54 (2H, m), 7.63–7.69 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.98–8.02 (2H, m), 8.32 (1H, s)

MS (TSP) : 279 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 17

2-ベンゾイルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

合成例 16 の表題化合物 739 mg (2.65 mmol) のトルエン (7.4 ml) 懸濁液にオキシ塩化リン 7.4 ml (79.4 mmol) を加え、80℃で 5 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：トルエン = 1 : 1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 503 mg (収率 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.11 (1H, s), 7.50–7.56 (2m), 7.61 (1H, s), 7.65–7.70 (1H, m), 7.98–8.

0.1 (2H, m), 8.05 (1H, s)

MS (TSP) : 261 ($M^+ + 1$)

合成例 18

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニルチアゾール

ナトリウムエチラート 21.3 g (300 mmol) の無水ジエチルエーテル (500 ml) 懸濁液に氷冷下、ギ酸エチル 24.7 ml (300 mmol) 及びクロロ酢酸エチル 32.7 g (300 mmol) を順次加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 300 ml を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチオカルボキシアミド 38.1 g (200 mmol)、炭酸カルシウム 10 g (100 mmol) 及び臭化ナトリウム 20.6 g (200 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチル 500 ml に溶解し、飽和食塩水 300 ml で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : トルエン = 1 : 4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 42.1 g (収率 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.62 (2H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.28 (1H, s)

MS (ESP) : 287 ($M^+ + 1$)

合成例 19

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール

合成例 18 の表題化合物 15 g (52.4 mmol) のエタノール (300 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 10 g (262 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で 2 回

洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝

1：4で溶出）にて精製し、表題の化合物10.2g（収率80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (9H, s), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.70 (2H, s), 5.74–5.76 (1H, brs), 7.35 (1H, s)

合成例20

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ホルミルチアゾール

合成例19の表題化合物16.1g（66mmol）の塩化メチレン（320ml）溶液に活性二酸化マンガン80gを加え、室温で6時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過後、溶媒を留去して表題の化合物11.6g（収率72%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 4.58 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.46–5.60 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 9.94 (1H, s)

合成例21

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ジフルオロメチルチアゾール

合成例20の表題化合物490mg（2.02mmol）の塩化メチレン（10ml）溶液に氷冷下、ジエチルアミノスルファートリフルオライド（DAST）0.8ml（6.02mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水10mlを加え30分間攪拌後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみで溶出）にて精製し、表題の化合物295g（収率60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 4.56 (2H, d, J

= 6.0 Hz), 6.80 (1H, t, J = 55.0 Hz), 7.78 (1H, s)

合成例 22

2-ジフルオロメチル-5,6-ジヒドロ-5-チオソイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 21 の表題化合物 752 mg (3.02 mmol) にトリフルオロ酢酸 5 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査をクロロホルム 10 ml に溶解し氷冷下、トリエチルアミン 0.7 ml (5.02 mmol) 及びチオホスゲン 0.2 ml (2.62 mmol) を順次加え、同温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 350 mg (収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.72 (1H, t, J = 55.0 Hz), 7.40 (1H, s), 7.66 (1H, s)

合成例 23

5-ベンゾイルチオメチル-2-ト-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

合成例 19 の表題化合物 2.44 g (10 mmol) の無水テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に -30°C にてトリフェニルホスフィン 3.15 g (12 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート 1.89 ml (12 mmol) 及びチオ安息香酸 1.77 ml (15 mmol) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : トルエン = 1 : 4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 3 g (収率 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.47 (2H, s), 4.55 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.17–5.28 (1H, brs), 7.44–7.97 (6H, m)

合成例 24

2-ベンゾイルチオメチル-5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 23 の表題化合物 364 mg (1 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とした。この溶液に無水酢酸 0.3 ml (3.18 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水をさらに加え塩基性とした後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をトルエン 2 ml に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 0.5 ml (5.36 mmol) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 245 mg (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.45–7.98 (6H, m)

MS (TSP): 289 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 25

2-ベンゾイルチオメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 23 の表題化合物 1.16 g (3.19 mmol) のトリフルオロ酢酸 (3 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、ギ酸プロピル 20 ml を加え 6 時間加熱還流した。溶媒を留去し得

られる残査にオキシ塩化リン 5 ml (53.6 mmol) を加え、80°C で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、合成例 24 と同様の方法で表題の化合物 576 mg (収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.40–8.00 (7H, m)

合成例 26

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(1-ヒドロキシ)エチルチアゾール

合成例 20 の表題化合物 500 mg (2.07 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に -50°C にて 1M メチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 5 ml (5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え 30 分間攪拌し、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して表題の化合物 501 mg (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.58 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.13–3.24 (1H, brs), 4.52 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.12 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.45–5.56 (1H, brs), 7.45 (1H, s)

合成例 27

5-(1-ベンゾイルチオ)エチル-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

合成例 26 の表題化合物 510 mg (1.98 mmol)、トリフェニルホスフィン 670 mg (2.55 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート 0.4 ml (2.5 mmol) 及びチオ安息香酸 0.3 ml (2.54 mmol) を用い、合成例 23 と同様にして表題の化合物 705 mg (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 1.81 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.57 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.19 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.26–5.41 (1H, brs), 7.30–8.00 (6H, m)

合成例 28

2-(1-ベンゾイルチオ)エチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 27 の表題化合物 705 mg (1.87 mmol)、トリフルオロ酢酸 (2 ml)、ギ酸プロピル 20 ml 及びオキシ塩化リン 5 ml (50 mmol) を用い、合成例 25 と同様にして表題の化合物 501 mg (収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.06 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.4–8.0 (7H, m)

合成例 29

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチル-4-メチルチアゾール

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニル-4-メチルチアゾール 10 g (33.3 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 6.3 g (167 mmol) を用い、合成例 19 と同様にして表題の化合物 6.88 g (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.37 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.76 (2H, s), 5.18–5.22 (1H, brs)

合成例 30

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-メタンスルホニルオキシメチル

4-メチルチアゾール

合成例29の表題化合物1.53g (5.88mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン2ml (11.5mmol)及びメタンスルホニルクロリド0.65ml (8.4mmol)を加え、同温で30分間攪拌した。反応液に飽和重曹水20mlを加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して表題の化合物1.95g (収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.72 (2H, s), 5.27-5.38 (1H, brs)

合成例31

5-アセチルチオメチル-2-トキシカルボニルアミノメチル-4-メチルチアゾール

合成例30の表題化合物1.95g (5.78mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液にチオ酢酸カリウム1.4g (12.5mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル20ml及び飽和食塩水20mlを加え、30分間攪拌した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して表題の化合物1.75g (収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.36 (6H, s), 4.20 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.15-5.25 (1H, brs)

合成例32

2-アセチルチオメチル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例31の表題化合物681mg (2.17mmol)、トリフルオロ酢酸(7ml)、ギ酸プロピル14ml及びオキシ塩化リン7ml (70mmol)を用

い、合成例25と同様にして表題の化合物395mg(収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.42 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.85 (1H, s)

合成例33

2-アセチルチオメチル-3,5-ジメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例31の表題化合物355mg(1.13mmol)、トリフルオロ酢酸(4ml)、無水酢酸0.4ml(4mmol)及びオキシ塩化リン4ml(40mmol)を用い、合成例24と同様にして表題の化合物204mg(収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.08 (1H, s)

合成例34

2-メルカプトメチル-5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例24の表題化合物143mg(0.5mmol)のメタノール(2ml)溶液に氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液0.55ml(0.55mmol)を加え、同温で30分間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、1N塩酸0.55ml(0.55mmol)で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=19:1で溶出)にて精製し、表題の化合物76mg(収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.52 (3H, s), 3.77 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 7.18 (1H, s)

合成例35

2-ベンゾイルチオメチル-5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例23の表題化合物364mg (1mmol)のトリフルオロ酢酸(1ml)溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とした後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣及びトリエチルアミン0.28ml (2mmol)を塩化メチレン5mlに溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸エチル0.24ml (2mmol)を滴下した。同温で2時間攪拌後、溶媒を留去し得られる残渣をキシレン5mlに溶解し、室温にてオキシ塩化リン0.5ml (5mmol)を加え、7時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4で溶出)にて精製し、表題の化合物233mg (収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.36 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.44-7.98 (6H, m)

MS (TSP): 343 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例36

2-メルカプトメチル-5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例35の表題化合物134mg (0.39mmol)及び1N水酸化ナトリウム水溶液0.43ml (0.43mmol)を用い、合成例34と同様にして表題の化合物64mg (収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.84 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.52 (1H, s)

MS (FAB^+): 239 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 37

2-ベンゾイルチオメチル-5-(4-クロロ)フェニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 23 の表題化合物 364 mg (1 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とした後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣及びトリエチルアミン 0.28 ml (2 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、氷冷下、4-クロロベンゾイルクロリド 0.19 ml (1.5 mmol) を滴下した。同温で 30 分間攪拌後、溶媒を留去し得られる残渣をトルエン 2 ml に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 0.5 ml (5 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 233 mg (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.38–7.95 (10H, m)

合成例 38

5-(4-クロロ)フェニル-2-メルカプトメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 37 の表題化合物 203 mg (0.53 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.59 ml (0.59 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 118 mg (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.84 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)

z)

MS (EI) : 280 (M⁺)

合成例39

メチル-(E)-3-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-イル)-2-プロペノエート (合成例化合物39A) 及びメチル-(Z)-3-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-イル)-2-プロペノエート (合成例化合物39B)

合成例20の表題化合物400mg (1.65mmol) のメタノール (5ml) 溶液にトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル829mg (2.48mmol) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1で溶出) にて精製し、合成例化合物39Aと合成例化合物39Bの混合物 (39A:39B=4:1) として360mg (収率84%) 得た。これにジエチルエーテルを加え結晶化することにより、合成例化合物39A 298mg (収率61%) を得、洗浄液を留去し得られる残査を再度シリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1で溶出) にて精製し、合成例化合物39B 32mg (収率6.5%) を得た。

合成例化合物39A: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 3.80 (3H, s), 4.59 (2H, d, J=6.0Hz), 5.25-5.35 (1H, brs), 6.18 (1H, d, J=15.0Hz), 7.75 (1H, d, J=15.0Hz), 7.78 (1H, s)

MS (TSP) : 299 (M⁺+1)

合成例化合物39B: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 3.80 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=6.0Hz), 5.28-5.38 (1H, brs), 5.82 (1H, d, J=15.0Hz), 7.08 (1H, d, J=15.0Hz), 7.90 (1H, s)

MS (TSP) : 299 ($M^+ + 1$)

合成例 40

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(2-メトキシカルボニル)エチルチアゾール

合成例化合物 39B 32mg (0.11mmol) のエタノール (1ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 100mg を添加し、水素気流下室温で 2 時間攪拌した。反応溶液をセライトを用いて濾過し、濾液を濃縮後得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 27.7mg (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 4.54 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.30-5.42 (1H, brs), 7.39 (1H, s)

合成例 41

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(3-ヒドロキシ)プロピルチアゾール

合成例 40 の表題化合物 227mg (0.76mmol) のメタノール (4ml) 溶液に室温にて水素化ホウ素ナトリウム 144mg (3.78mmol) を加え、6 時間加熱還流した。塩化メチレンで希釈後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 152mg (収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.86-2.01 (3H, m), 2.90 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.69 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.53 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.32-5.44 (1

H, brs), 7.38 (1H, s)

MS (TSP) : 273 ($M^+ + 1$)

合成例 4 2

5-(3-アセチルチオ)プロピル-2-ヒポトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

合成例 4 1 の表題化合物 152 mg (0.56 mmol) 及びトリエチルアミン 0.11 ml (0.73 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 0.05 ml (0.67 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、チオ酢酸カリウム 192 mg (1.68 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン = 1 : 1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 160 mg (収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.88-1.98 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.84-2.95 (4H, m), 4.54 (2H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 5.25-5.35 (1H, brs), 7.36 (1H, s)

MS (TSP) : 331 ($M^+ + 1$)

合成例 4 3

2-(3-アセチルチオ)プロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 4 2 の表題化合物 160 mg (0.49 mmol) のトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸 0.46 ml (12.2 mmol)

1) 及び無水酢酸0.23ml (2.44mmol) の混合物をあらかじめ50℃で30分間加熱しておいたものを加えた。室温で30分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をトルエン1mlに溶解し、室温にてオキシ塩化リン0.23ml (2.42mmol) を加え、30分間100℃で加熱した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物93mg (収率80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.89–1.97 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (EI): 240 (M^+)

合成例44

2-(3-メルカプト)プロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例43の表題化合物93mg (0.39mmol) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液0.4ml (0.4mmol) を用い、合成例34と同様にして、表題の化合物55mg (収率72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.91–2.01 (2H, m), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (EI): 198 (M^+)

合成例45

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-カルボン酸

7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 2.51 g (10 mmol) の無水テトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に -70°C にて 0.95 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 12.6 ml (12 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。反応溶液に同温にて二酸化炭素 (ドライアイス約 5 g より発生させ塩化カルシウム管を経る。) を 40 分間で導入した。反応液を -20°C で終夜放置後、氷冷下、水酸化ナトリウム 410 mg (10.3 mmol) 水 (100 ml) 溶液及びジエチルエーテル (200 ml) の混合液に攪拌しながら加え、1 時間攪拌した。有機層を分離後、減圧下残存の有機溶媒を留去した。氷冷下、2 N 塩酸を用い pH 3.5 に調整し、生じた沈殿を少量の冷水で洗浄後、減圧下乾燥することにより表題の化合物 1.41 g (収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.44 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.29 (1H, s)

合成例 46

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸

5-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 980 mg (5 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 5.5 ml (5.5 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。1 N 塩酸を用い pH 3.5 に調整し、溶媒を留去し得られる残渣をダイアイオン HP-20 レジンカラムクロマトグラフィー (水: メタノール = 9:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 840 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.21 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=4.2$ Hz)

合成例 47

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ホルミル-4-メチルチアゾ-

ル

合成例 29 の表題化合物 10 g (38.8 mmol) 及び活性二酸化マンガン 50 g を用い、合成例 20 と同様にして表題の化合物 6.4 g (収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.71 (3H, s), 4.99 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.28–5.40 (1H, brs), 10.1 (1H, s)

合成例 48

メチル-(E)-3-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メチルチアゾール-5-イル)-2-プロペノエート

実施例 47 の表題化合物 6.2 g (24.2 mmol) 及びトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル 12.2 g (36.5 mmol) を用い、合成例 39 と同様にして表題の化合物を 5.5 g (収率 73%) を (Z) 体との混合物 (E:Z = 4:1) として得た。これにジエチルエーテルを加え結晶化することにより、表題の化合物を単一成績体として得た。

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.50 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.54 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.25–5.40 (1H, brs), 6.06 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$)

MS (TSP): 313 (M^++1)

合成例 49

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(2-メトキシカルボニル)エチル-4-メチルチアゾール

合成例 48 の表題化合物及びその幾何異性体の混合物 1.41 g (4.52 mmol)

o 1) 及び 10%パラジウム-炭素 1 g を用い、合成例 40 と同様にして表題の化合物 1.27 g (収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.69 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.15–5.25 (1H, brs)

MS (TSP): 315 (M^++1)

合成例 50

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(3-ヒドロキシ)プロピル-4-メチルチアゾール

合成例 49 の表題化合物 1.27 g (4.04 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 765 mg (20.2 mmol) を用い、合成例 41 と同様にして表題の化合物 816 mg (収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.60–1.75 (1H, brs), 1.80–1.91 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.68 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.50 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.18–5.30 (1H, brs)

MS (TSP): 287 (M^++1)

合成例 51

5-(3-アセチルチオ)プロピル-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メチルチアゾール

合成例 50 の表題化合物 810 mg (2.84 mmol)、トリエチルアミン 0.52 ml (3.73 mmol)、メタンスルホンクロリド 0.27 ml (3.49 mmol) 及びチオ酢酸カリウム 973 mg (8.52 mmol) を用い、合成例 42 と同様にして表題の化合物 852 mg (収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.81–1.92 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.50 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.15–5.25 (1H, brs)

MS (TSP): 345 (M^++1)

合成例 5 2

2-(3-アセチルチオ)プロピル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 5 1 の表題化合物 852 mg (2.48 mmol) のトリフルオロ酢酸 (3 ml) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸 2.4 ml (63.6 mmol) 及び無水酢酸 1.2 ml (12.7 mmol) の混合物をあらかじめ 50°C で 30 分間加熱しておいたものを加えた。室温で 30 分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をトルエン 3 ml に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 1.2 ml (12.9 mmol) を加え、30 分間 100°C で加熱した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 519 mg (収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87–1.98 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.72 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (TSP): 255 (M^++1)

合成例 5 3

2-(3-メルカプト)プロピル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 5 2 の表題化合物 519 mg (2.04 mmol) 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.3 ml (2.3 mmol) を用い、合成例 3 4 と同様にして表題の化合物 337 mg (収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 1.89-1.99 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.59 (2H, q, $J=8.0\text{ Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.83 (1H, s)

MS (TSP): 213 (M^++1)

合成例 5 4

(E)-3-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-イル)-2-プロペン-1-オール

合成例化合物 3 9 A 1.53 g (5.13 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にアルゴン気流下 -78°C にて 0.96 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド 18 ml (17.3 mmol) を滴下し、 -10°C にて 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル (20 ml) で希釈後、低温のまま水 (18 ml) を加え、反応を終了させた。室温で 2 時間攪拌後、反応溶液をセライトを用いて濾過した。濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=9:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.34 g (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 2.60-2.80 (1H, brs), 4.19 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.46 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 5.47-5.60 (1H, brs), 6.04 (1H, d, $J=5.3$ and 15.6 Hz), 6.60 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$)

z), 7.37 (1H, s)

MS (TSP) : 271 ($M^+ + 1$)

合成例 55

(E)-3-アセチルチオ-1-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-イル)-1-プロペン

合成例 54 の表題化合物 1.34 g (4.96 mmol)、トリエチルアミン 0.90 ml (6.45 mmol)、メタンスルホニルクロリド 0.46 ml (5.94 mmol) 及びチオ酢酸カリウム 1.7 g (14.9 mmol) を用い、合成例 42 と同様にして表題の化合物 983 mg (収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.36 (3H, s), 3.65 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.55 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 5.18–5.30 (1H, brs), 5.94 (1H, dt, $J=7.5$ and 15.4 Hz), 6.65 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.48 (1H, s)

MS (TSP) : 329 ($M^+ + 1$)

合成例 56

(E)-3-アセチルチオ-1-(イミダゾ[5,1-*b*]チアゾール-2-イル)-1-プロペン

合成例 55 の表題化合物 983 mg (3.00 mmol) のトリフルオロ酢酸 (3 ml) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸 2.8 ml (74.2 mmol) 及び無水酢酸 1.4 ml (14.8 mmol) の混合物をあらかじめ 50°C で 30 分間加熱しておいたものを加えた。室温で 30 分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をトルエン 3 ml に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 1.4 ml (15.0 mmol) を加え、

30分間100℃で加熱した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルで溶出）にて精製し、表題の化合物519mg（収率73%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 3.67 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.89 (1H, dt, $J=7.2$ and 15.4 Hz), 6.60 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.91 (1H, s)

MS (TSP): 239 (M^++1)

合成例57

(E)-1-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-3-メルカプト-1-プロペン

合成例56の表題化合物519mg (2.18mmol) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液2.4ml (2.4mmol) を用い、合成例34と同様にして表題の化合物427mg（収率99%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.33 (2H, dd, $J=6.9$ and 7.8 Hz), 6.04 (1H, dt, $J=6.9$ and 15.4 Hz), 6.53 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.95 (1H, s)

MS (TSP): 197 (M^++1)

合成例58

2-ベンゾイルチオメチル-7-ホルミルイミダゾ[5,1-b]チアゾール(合成例化合物58A)及び2-ベンゾイルチオメチル-5-ホルミルイミダゾ[5,1-b]チアゾール(合成例化合物58B)

合成例25の表題化合物1. 24 g (4.53 mmol)、オキシ塩化リン2.2 ml (23.6 mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド1.9 ml (24.5 mmol) を用い、合成例1と同様にして合成例化合物58A 856 mg (収率63%) 及び合成例化合物58B 222 mg (収率16%) を得た。

合成例化合物58A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.39 (2H, s), 7.60–7.96 (7H, m), 9.88 (1H, s)

MS (TSP): 303 (M^++1)

合成例化合物58B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.43 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.46–7.98 (5H, m), 8.44 (1H, s), 9.71 (1H, s)

MS (TSP): 303 (M^++1)

合成例59

2-ベンゾイルチオメチルー7-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物58A 851 mg (2.82 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム321 mg (8.49 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:9で溶出) にて精製し、表題の化合物476 mg (収率56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75–2.98 (1H, brs), 4.31 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.45–7.97 (5H, m), 7.85 (1H, s)

MS (TSP): 305 (M^++1)

合成例60

2-ベンゾイルチオメチル-5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チア
ゾール

合成例化合物58B 104mg (0.34mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム14mg (0.37mmol) を用い、合成例59と同様にして表題の化合物54mg (収率52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.44-7.97 (6H, m)

MS (TSP): 305 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例61

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニルメチル-4-
ニメチルチアゾール

エチル-3-ブromo-4-オキソペンタノエート4.46g (20mmol)、*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチオカルボキシアミド3.80g (20mmol) 及び炭酸カルシウム1.2g (12mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml) 懸濁液を室温で28時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、3回水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:塩化メチレン=1:1で溶出)にて精製し、表題の化合物3.43g (収率55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.31 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.50 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.65-5.74 (1H, brs)

MS (EI): 315 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例62

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(2-ヒドロキシ)エチル-4-
-メチルチアゾール

合成例61の表題化合物1.5g(4.78mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム904mg(23.9mmol)を用い、合成例41と同様にして表題の化合物1.13g(収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.10-3.21 (1H, brs), 3.78 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.32 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.55-5.64 (1H, brs),

MS (TSP): 273 (M^++1)

合成例63

5-(2-アセチルチオ)エチル-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-
4-メチルチアゾール

合成例62の表題化合物1.13g(4.16mmol)、トリエチルアミン0.76ml(5.45mmol)、メタンスルホニルクロリド0.39ml(5.04mmol)及びチオ酢酸カリウム713mg(6.24mmol)を用い、合成例42と同様にして表題の化合物1.29g(収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.94-3.10 (4H, m), 4.51 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.15-5.25 (1H, brs)

MS (TSP): 331 (M^++1)

合成例64

2-(2-アセチルチオ)エチル-3-メチルイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例63の表題化合物1.29g(3.91mmol)のトリフルオロ酢酸(4

ml) 溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸3.8ml (101mmol) 及び無水酢酸1.9ml (20.1mmol) の混合物をあらかじめ50℃で30分間加熱しておいたものを加えた。室温で30分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をトルエン5mlに溶解し、室温にてオキシ塩化リン1.9ml (20.1mmol) を加え、30分間100℃で加熱した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=49:1で溶出) にて精製し、表題の化合物745mg (収率79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (6H, s), 2.90 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.10 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.84 (1H, s)

MS (EI): 240 (M^+)

合成例 65

2-(2-メルカプト)エチル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール
合成例64の表題化合物136mg (0.57mmol) のメタノール(2ml) 溶液に0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液1.2ml (0.60mmol) を室温にて30分間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、1N塩酸で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=49:1で溶出) にて精製し、表題の化合物98mg (収率88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.77 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$),

7.05 (1H, s), 7.83 (1H, s)

合成例 66

2-ベンゾイルチオメチル-5-ジメトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物 58B 68mg (0.23mmol) のメタノール (1ml) 溶液にオルトギ酸トリメチル 1ml 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 43mg (0.23mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して表題の化合物 78mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.42 (6H, s), 4.34 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.44–7.98 (5H, m), 7.70 (1H, s)

MS (TSP): 349 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 67

2-メルカプトメチル-5-ジメトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 66 の表題化合物 78mg (0.23mmol) 及び 0.5M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.5ml (0.25mmol) を用い、合成例 65 と同様にして表題の化合物 43mg (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.42 (6H, s), 3.79 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.51 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.61 (1H, s)

MS (TSP): 245 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 68

エチル-(2E, 4E)-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メチルチアゾール-5-イル)-2, 4-ペンタジエノエート

水素化ナトリウム 380 mg (9.5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に氷冷下、トリエチル-4-ホスホノクロトネート 2.22 ml (10 mmol) を滴下した。同温にて 30 分間攪拌後、-78℃にて実施例 47 の表題化合物 1.28 g (5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、-10℃にて 30 分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を終了させ、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：塩化メチレン=1：4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.21 g (収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 2.42 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.53 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.42-5.52 (1H, brs), 5.93 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 6.48 (1H, dd, $J=11.2$ and 15.1 Hz), 6.94 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=11.2$ and 15.1 Hz)

MS (TSP): 353 (M^++1)

合成例 69

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(4-エトキシカルボニル)ブチル-4-メチルチアゾール

合成例 68 の表題化合物 1.7 g (4.83 mmol) 及び 10% バラジウム-炭素 1.7 g を用い、合成例 40 と同様にして表題の化合物 1.61 g (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.57-1.75 (4H, m), 2.28-2.35 (5H,

m), 2.71 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.51 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.30–5.40 (1H, brs)

MS (TSP) : 357 (M^++1)

合成例 70

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(5-ヒドロキシ)ペンチル-4-メチルチアゾール

合成例 69 の表題化合物 1.6 g (4.49 mmol) 及び 0.96 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド 16 ml (15.4 mmol) を用い、合成例 54 と同様にして表題の化合物 1.4 g (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39–1.70 (6H, m), 1.46 (9H, s), 2.05–2.15 (1H, brs), 2.30 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.63 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.50 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.36–5.45 (1H, brs)

MS (TSP) : 315 (M^++1)

合成例 71

5-(5-アセチルチオ)ペンチル-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メチルチアゾール

合成例 70 の表題化合物 1.4 g (4.46 mmol)、トリエチルアミン 0.81 ml (5.81 mmol)、メタンスルホンクロリド 0.42 ml (5.43 mmol) 及びチオ酢酸カリウム 7.64 g (6.69 mmol) を用い、合成例 42 と同様にして表題の化合物 1.41 g (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37–1.70 (6H, m), 1.47 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.52 (2H,

d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.20–5.31 (1H, brs)

MS (TSP) : 373 (M^++1)

合成例 7 2

2-(5-アセチルチオ)ペンチル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 7 1 の表題化合物 1.4 g (3.76 mmol) のトリフルオロ酢酸 (4 ml) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸 3.6 ml (95.4 mmol) 及び無水酢酸 1.8 ml (19.1 mmol) の混合物をあらかじめ 50℃で 30 分間加熱しておいたものを加えた。室温で 30 分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をトルエン 4 ml に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 1.8 ml (19.1 mmol) を加え、30 分間 100℃で加熱した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=49:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 942 mg (収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.61 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.35 (6H, s), 2.63 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (TSP) : 373 (M^++1)

合成例 7 3

2-(5-メルカプト)ペンチル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 7 2 の表題化合物 282 mg (0.76 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 2.4 ml (1.2 mmol) を用い、合成例 6 5 と同様にして表題の化合物 182 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.41–1.69 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.51 (2H, dt, $J=7.4$ and 7.8 Hz), 2.61 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (TSP): 241 (M^++1)

合成例 7 4

2-ベンゾイルチオメチル-7-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物 7 4 A) 及び 2-ベンゾイルチオメチル-5-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物 7 4 B)

合成例 2 5 の表題化合物 274 mg (1 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (3 ml) 溶液に N-クロロスクシンイミド 134 mg (1 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 塩化メチレン = 1:1 で溶出) にて精製し、合成例化合物 7 4 A 142 mg (収率 46%) 及び合成例化合物 7 4 B 44 mg (収率 14%) を得た。

合成例化合物 7 4 A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.31 (2H, s), 7.42 (1H, s), 7.45–7.97 (5H, m), 7.76 (1H, s)

MS (TSP): 309 (M^++1)

合成例化合物 7 4 B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.46–7.98 (5H, m)

MS (TSP): 309 (M^++1)

合成例 7 5

7-クロロ-2-メルカプトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例化合物74A 138mg (0.45mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液1.1ml (0.55mmol) を用い、合成例65と同様にして表題の化合物81mg (収率89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.78 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.33 (1H, s), 7.76 (1H, s)
MS (TSP): 205 (M^++1)

合成例76

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール770mg (5mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml) 溶液に*t*-ブチルジメチルシリクロリド905mg (6mmol) 及びイミダゾール511mg (7.5mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、3回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=9:1で溶出)にて精製し、表題の化合物1.16g (収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.72 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.93 (1H, s)

合成例77

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-7-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物77A)、2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-5-ヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物77B) 及び2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-5, 7-ジヨードイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物77C)

合成例 76 の表題化合物 1.16 g (4.33 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (3 ml) 溶液に N-ヨードスクシンイミド 974 mg (4.33 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 5 で溶出) にて精製し、合成例化合物 77A 1 g (収率 59%)、合成例化合物 77B 237 mg (収率 14%) 及び合成例化合物 77C 245 mg (収率 11%) を得た。
合成例化合物 77A : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.93 (9H, s), 4.72 (2H, s), 7.37 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (TSP) : 395 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例化合物 77B : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, s)

MS (TSP) : 395 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例化合物 77C : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.93 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.23 (1H, s)

MS (TSP) : 521 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 78

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチルー7-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物 77A 202 mg (0.51 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に氷冷下、0.96 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 0.65 ml (0.62 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。この溶液に氷冷下、メチルメタンチオールスルホネート 0.08 ml (0.78 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュ

ユカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：塩化メチレン＝１：１で溶出）にて精製し、表題の化合物 155 mg（収率 81%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.42 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.93 (1H, s)

MS (TSP): 315 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 79

2-ヒドロキシメチル-7-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 78 の表題化合物 147 mg (0.47 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.63 ml (0.63 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水洗し、水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：９で溶出）にて精製し、表題の化合物 92 mg（収率 98%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.41 (3H, s), 4.75 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.93 (1H, s)

MS (EI): 200 (M^+)

合成例 80

2-ベンゾイルチオメチル-7-ジメトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物 58A 103 mg (0.34 mmol)、オルトギ酸トリメチル 2 ml 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 65 mg (0.34 mmol) を用い、合成例 66 と同様にして表題の化合物 114 mg（収率 96%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.38 (6H, s), 4.32 (2H, s),

5.60 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.43–7.98 (5H, m),
7.88 (1H, s)

MS (TSP) : 349 ($M^+ + 1$)

合成例 8 1

4-*t*-ブチルジメチルシロキシ-1-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメ
チル-4-メチルチアゾール-5-イル)-1-ブテン

水素化ナトリウム 220 mg (5.5 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 懸濁液に 3-ブロモプロパノール-*t*-ブチルジメチルシリルエーテルとトリフェニルホスフィンより調製した Wittig 試薬 2.83 g (5.49 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。この溶液に合成例 4 7 の表題化合物 702 mg (2.75 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を終了させ、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 で溶出) にて精製し、表題の化合物 820 mg (収率 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s),
1.47 (9H, s), 2.35 and 2.37 (3H, each s), 2.
35–2.55 (2H, m), 3.67–3.75 (2H, m), 4.50 and
4.55 (2H, each d, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.17–5.26 (1
H, brs), 5.71 (0.67H, dt, $J=7.2$ and 11.7 Hz),
5.89 (0.33H, dt, $J=7.2$ and 15.3 Hz), 6.42–
6.51 (1H, m)

MS (TSP) : 413 ($M^+ + 1$)

合成例 8 2

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(4-tert-ブチルジメチルシロキシ)ブチル-4-メチルチアゾール

合成例 8 1 の表題化合物 8 2 0 m g (1 . 9 9 m m o l) 及び 1 0 % パラジウム-炭素 8 2 0 m g を用い、合成例 4 0 と同様にして表題の化合物 8 2 3 m g (収率 9 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0 . 0 4 (6 \text{H}, \text{s}) , 0 . 8 9 (9 \text{H}, \text{s}) , 1 . 4 6 (9 \text{H}, \text{s}) , 1 . 5 0 - 1 . 7 1 (4 \text{H}, \text{m}) , 2 . 2 9 (3 \text{H}, \text{s}) , 2 . 7 0 (2 \text{H}, \text{t}, J = 7 . 5 \text{Hz}) , 3 . 6 2 (2 \text{H}, \text{t}, J = 5 . 7 \text{Hz}) , 4 . 5 1 (2 \text{H}, \text{d}, J = 6 . 0 \text{Hz}) , 5 . 1 6 - 5 . 2 4 (1 \text{H}, \text{brs})
MS (TSP) : 4 1 5 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 8 3

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(4-ヒドロキシ)ブチル-4-メチルチアゾール

合成例 8 2 の表題化合物 8 2 3 m g (1 . 9 9 m m o l) 及び 1 . 0 \text{M} テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 2 . 6 \text{ml} (2 . 6 m m o l) を用い、合成例 7 9 と同様にして表題の化合物 5 6 0 m g (収率 9 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 4 7 (9 \text{H}, \text{s}) , 1 . 5 8 - 1 . 7 5 (4 \text{H}, \text{m}) , 2 . 2 9 (3 \text{H}, \text{s}) , 2 . 7 3 (2 \text{H}, \text{t}, J = 7 . 4 \text{Hz}) , 3 . 6 6 (2 \text{H}, \text{t}, J = 6 . 0 \text{Hz}) , 4 . 5 0 (2 \text{H}, \text{d}, J = 5 . 9 \text{Hz}) , 5 . 2 6 - 5 . 3 6 (1 \text{H}, \text{brs})
MS (EI) : 3 0 0 (M^+)

合成例 8 4

5-(4-アセチルチオ)ブチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メチルチアゾール

合成例 83 の表題化合物 675 mg (2.25 mmol)、トリエチルアミン 0.41 ml (2.94 mmol)、メタンスルホニルクロリド 0.21 ml (2.72 mmol) 及びチオ酢酸カリウム 385 mg (3.37 mmol) を用い、合成例 42 と同様にして表題の化合物 649 g (収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.58–1.75 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.50 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.15–5.25 (1H, brs)

MS (TSP): 359 (M^++1)

合成例 85

2-(4-アセチルチオ)ブチル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 84 の表題化合物 649 mg (1.90 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 ml) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸 1.8 ml (47.7 mmol) 及び無水酢酸 0.9 ml (9.6 mmol) の混合物をあらかじめ 50°C で 30 分間加熱しておいたものを加えた。室温で 30 分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をトルエン 2 ml に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 0.9 ml (9.6 mmol) を加え、30 分間 100°C で加熱した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=49:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 429 mg (収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–1.76 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=$

6.9 Hz), 7.05 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (TSP) : 269 ($M^+ + 1$)

合成例 86

2-(4-メルカプト)ブチル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 85 の表題化合物 200 mg (0.75 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.8 ml (0.9 mmol) を用い、合成例 65 と同様にして表題の化合物 158 mg (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 1.63–1.71 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.57 (2H, dt, $J=6.9$ and 7.8 Hz), 2.65 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (TSP) : 227 ($M^+ + 1$)

合成例 87

2-ベンゾイルチオメチル-7-ヨードイミダゾ[5,1-b]チアゾール (合成例化合物 87A) 及び 2-ベンゾイルチオメチル-5-ヨードイミダゾ[5,1-b]チアゾール (合成例化合物 87B)

合成例 25 の表題化合物 274 mg (1 mmol) 及び N-ヨードスクシンイミド 225 mg (1 mmol) を用い、合成例 77 と同様にして合成例化合物 87A 172 mg (収率 43%) 及び合成例化合物 87B 50 mg (収率 13%) を得た。

合成例化合物 87A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 7.45–7.97 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.84 (1H, s)

MS (TSP) : 395 ($M^+ + 1$)

合成例化合物 87B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.45–8.00 (5H, m)

MS (TSP) : 395 ($M^+ + 1$)

合成例 88

2-ベンゾイルチオメチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例化合物 87A 100mg (0.25mmol) の無水テトラヒドロフラン (2ml) 溶液に氷冷下、0.96Mエチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 0.29ml (0.28mmol) を滴下し、同温で30分間攪拌した。この溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 0.03ml (0.33mmol) を滴下し、30分間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン-酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、表題の化合物 37mg (収率 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.17 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.46-7.97 (7H, m)

MS (TSP) : 353 ($M^+ + 1$)

合成例 89

2-メルカプトメチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 88 の表題化合物 37mg (0.11mmol) 及び 0.5M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.25ml (0.13mmol) を用い、合成例 65 と同様にして表題の化合物 22mg (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.20 (3H, s), 3.84 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51 (1H, s), 7.95 (1H, s)

MS (TSP) : 249 ($M^+ + 1$)

合成例 90

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-7-シアノイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物 77A 394 mg (1 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に氷冷下、1.02 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 1.2 ml (1.22 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。この溶液に氷冷下、p-トルエンスルホニルシアニド 272 mg (1.5 mmol) を加え、30 分間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 5 で溶出) にて精製し、表題の化合物 244 mg (収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.15 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.78 (2H, s), 7.40 (1H, s), 7.91 (1H, s)

MS (EI) : 293 (M^+)

合成例 91

7-シアノ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 90 の表題化合物 244 mg (0.83 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 1 ml (1 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 124 mg (収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.61 (2H, s), 5.80–5.95 (1H, brs), 8.02 (1H, s), 8.36 (1H, s)

合成例 92

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-5-シアノイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物 77B 300mg (0.76mmol)、0.96M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 0.95ml (0.91mmol) 及び p-トルエンスルホンルシアニド 207mg (1.14mmol) を用い、合成例 90 と同様にして表題の化合物 126mg (収率 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.15 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.83 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, s)

MS (EI): 293 (M^+)

合成例 93

5-シアノ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 92 の表題化合物 122mg (0.42mmol) 及び 1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.5ml (0.5mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 70mg (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (Acetone-d_6) δ : 4.20 (2H, s), 4.33 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.39 (1H, s)

合成例 94

2-ベンゾイルチオメチル-7-フルオロイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 25 の表題化合物 548mg (2mmol) の 1,2-ジクロロエタン (10ml) 溶液に 1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンビステトラフルオロボレート 820mg (2.2mmol) を加え、室温で 9 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:塩化メチレン=1:4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 96mg (収率 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.29 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.45-7.97 (6H, m)

MS (EI) : 292 (M^+)

合成例 9 5

7-フルオロ-2-メルカプトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 9 4 の表題化合物 116 mg (0.40 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.88 ml (0.44 mmol) を用い、合成例 6 5 と同様にして表題の化合物 66 mg (収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.76 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.48 (1H, s)
MS (EI) : 188 (M^+)

合成例 9 6

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-7-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物 9 6 A)、2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-5-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物 9 6 B) 及び 2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-5, 7-ジクロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物 9 6 C)

合成例 7 6 の表題化合物 3.89 g (14.5 mmol) 及び *N*-クロロスクシンイミド 1.94 g (14.5 mmol) を用い、合成例 7 4 と同様にして合成例化合物 9 6 A 2.81 g (収率 64%)、合成例化合物 9 6 B 690 mg (収率 16%) 及び合成例化合物 9 6 C 310 mg (収率 6%) を得た。

合成例化合物 9 6 A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.72 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.78 (1H, s)

MS (TSP) : 303 (M^++1)

合成例化合物 9 6 B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.

9.3 (9H, s), 4.72 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.17 (1H, s)

MS (TSP) : 303 ($M^+ + 1$)

合成例化合物 96C : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.73 (2H, s), 7.15 (1H, s)

MS (TSP) : 337 ($M^+ + 1$)

合成例 97

5-クロロ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物 96B 683mg (2.26mmol) 及び 1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 2.72ml (2.72mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 413mg (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.55 (2H, s), 5.60–5.78 (1H, brs), 7.04 (1H, s), 7.76 (1H, s)

合成例 98

5-ベンゾイルオキシメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

合成例 19 の表題化合物 2.44g (10mmol) の塩化メチレン (20ml) 溶液に氷冷下、ピリジン 1.3ml (15mmol) 及びベンゾイルクロリド 1.4ml (12mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 2.8g (収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.60 (2H, d, J

= 5.6 Hz), 5.22–5.37 (1H, brs), 5.49 (2H, s),
7.41–8.05 (5H, m), 7.73 (1H, s)
MS (TSP) : 349 ($M^+ + 1$)

合成例 99

2-ベンゾイルオキシメチル-5,6-ジヒドロ-5-チオキソイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 98 の表題化合物 1.11 g (3.19 mmol) のトリフルオロ酢酸 (4 ml) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、塩化メチレンで抽出した。溶媒を留去し得られる残渣をクロロホルム 10 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.84 ml (6 mmol) 次いでチオホスゲン 0.26 ml (3.3 mmol) を滴下した。同温で 1 時間攪拌後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 2 で溶出) にて精製し、表題の化合物 498 mg (収率 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.36 (2H, s), 6.75 (1H, s),
7.44–8.07 (5H, m), 7.67 (1H, s)
MS (TSP) : 291 ($M^+ + 1$)

合成例 100

2-ベンゾイルオキシメチル-5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 99 の表題化合物 453 mg (1.57 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に氷冷下、ヨウ化メチル 0.11 ml (1.77 mmol) を加え、同温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で中和し、水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 :

4で溶出)にて精製し、表題の化合物445mg(収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 5.39 (2H, s),
7.14 (1H, s), 7.44–8.07 (6H, m)

MS (TSP): 305 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例101

2-ヒドロキシメチル-5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例100の表題化合物152mg (0.5mmol) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液0.55ml (0.55mmol) を用い、合成例34と同様にして、表題の化合物89mg(収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 4.75 (2H, s),
7.10 (1H, s), 7.40 (1H, s)

MS (TSP): 201 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例102

2-クロロメチル-5-メチルスルホニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール(合成例化合物102A) 及び 2-クロロメチル-5-メチルスルフィニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール(合成例化合物102B)

合成例101の表題化合物32mg (0.16mmol) の塩化メチレン(1ml) 懸濁液に塩化チオニル0.03ml (0.41mmol) を滴下し、室温で15分間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をテトラヒドロフラン、メタノール及び水混合溶媒(3:1:1) 2.5mlに溶解し、氷冷下オクソン200mg (0.32mmol) を添加した。同温にて2時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール=19:1)にて精製し、合成例化合物102A 16mg(収率40%)

及び合成例化合物 102B 12mg (収率 32%) を得た。

合成例化合物 102A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.31 (3H, s),
4.69 (2H, s), 7.32 (1H, s), 8.14 (1H, s)

MS (FAB^+): 251 (M^++1)

合成例化合物 102B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.10 (3H, s),
4.66 (2H, s), 7.24 (1H, s), 8.13 (1H, s)

MS (FAB^+): 235 (M^++1)

合成例 103

5, 7-ジクロロ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

合成例化合物 96C 172mg (0.51mmol) 及び 1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.62ml (0.62mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 90mg (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.57 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.85 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.88 (1H, s)

MS (FAB^+): 223 (M^++1)

合成例 104

エチル-(2E, 4E)-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-イル)-2, 4-ペンタジエノエート

合成例 20 の表題化合物 726mg (3mmol)、水素化ナトリウム 228mg (5.7mmol) 及びトリエチル-4-ホスホノクロトネート 1.48ml (6mmol) を用い、合成例 68 と同様にして表題の化合物 402mg (収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 4.20 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, d,

$J=6.0\text{ Hz}$), $5.20-5.30$ (1H, brs), 5.97 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=11.0$ and 15.1 Hz), 6.97 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=11.0$ and 15.1 Hz), 7.65 (1H, s)
MS (TSP) : 339 (M^++1)

合成例 105

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(4-エトキシカルボニル)ブチルチアゾール

合成例 104 の表題化合物 205 mg (0.61 mmol) 及び 10% パラジウム-炭素 200 mg を用い、合成例 40 と同様にして表題の化合物 190 mg (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), $1.58-1.75$ (4H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.57 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), $5.20-5.30$ (1H, brs), 7.36 (1H, s)

MS (FAB $^+$) : 343 (M^++1)

合成例 106

2-(4-エトキシカルボニル)ブチルイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例 105 の表題化合物 190 mg (0.56 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸 0.6 ml (15.9 mmol) 及び無水酢酸 0.3 ml (3.18 mmol) の混合物をあらかじめ 50°C で 30 分間加熱しておいたものを加えた。室温で 30 分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をト

ルエン 2 ml に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 0.26 ml (3.18 mmol) を加え、30 分間 100°C で加熱した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 126 mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.69–1.74 (4H, m), 2.33–2.38 (2H, m), 2.60–2.72 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 253 (M^++1)

合成例 107

2-(5-ヒドロキシ)ペンチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 106 の表題化合物 126 mg (0.5 mmol) 及び 0.96 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド 1.6 ml (1.54 mmol) を用い、合成例 54 と同様にして表題の化合物 100 mg (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41–1.77 (6H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (EI): 210 (M^+)

合成例 108

エチル-(2E,4E)-5-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2,4-ペンタジエノエート

合成例 104 の表題化合物 197 mg (0.58 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 ml) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メ

チレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸0.6ml (15.9mmol) 及び無水酢酸0.3ml (3.18mmol) の混合物をあらかじめ50℃で30分間加熱しておいたものを加えた。室温で30分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をトルエン2mlに溶解し、室温にてオキシ塩化リン0.3ml (3.22mmol) を加え、30分間100℃で加熱した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1で溶出) にて精製し、表題の化合物134mg (収率93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.03 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=11.1$ and 15.0 Hz), 6.89 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=11.1$ and 15.0 Hz), 7.47 (1H, s), 7.99 (1H, s)

合成例109

5-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2,4-ペンタジエン-1-オール

合成例108の表題化合物129mg (0.52mmol) 及び0.96Mジイソブチルアルミニウムヒドリド1.62ml (1.56mmol) を用い、合成例54と同様にして表題の化合物107mg (収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.04 (2H, brs), 4.80-5.00 (1H, brs), 6.04 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.28-6.53 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.18 (1H, s)

MS (EI): 206 (M^+)

合成例 110

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-5,7-ジメチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物 77C 218 mg (0.42 mmol)、0.96 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 1.1 ml (1.06 mmol) 及びメチルメタンチオールスルホネート 0.12 ml (1.17 mmol) を用い、合成例 78 と同様にして表題の化合物 94 mg (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.29 (1H, s)

MS (FAB⁺): 361 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 111

5,7-ジメチルチオ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 110 の表題化合物 94 mg (0.26 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.32 ml (0.32 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 60 mg (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.75 (2H, s), 7.37 (1H, s)

MS (EI): 246 (M^+)

合成例 112

4-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-イル)-1-ブテン

合成例20の表題化合物582mg (2.41mmol)、水素化ナトリウム193mg (4.83mmol) 及び3-プロモプロパノール-t-ブチルシリルエーテルとトリフェニルホスフィンより調製したWittig試薬2.48g (4.81mmol) を用い、合成例81と同様にして表題の化合物337mg (収率35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.39 (0.66H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 2.55 (1.34H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.68–3.77 (2H, m), 4.55 and 4.60 (2H, each d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.17–5.28 (1H, brs), 5.71 (0.67H, dt, $J=7.2$ and 11.7Hz), 6.01 (0.33H, dt, $J=7.2$ and 15.3Hz), 6.48–6.57 (1H, m), 7.42 (0.33H, s), 7.56 (0.67H, s)

MS (TSP) : 399 (M^++1)

合成例113

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(4-t-ブチルジメチルシロキシ) ブチルチアゾール

合成例112の表題化合物167mg (0.42mmol) 及び10%パラジウム-炭素100mgを用い、合成例40と同様にして表題の化合物167mg (収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.49–1.80 (4H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.53 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.22–5.32 (1H, brs), 7.34 (1H, s)

MS (TSP) : 401 (M^++1)

合成例 114

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(4-ヒドロキシ)ブチルメチルチアゾール

合成例 113 の表題化合物 167 mg (0.42 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.5 ml (0.5 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 90 mg (収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.58–1.78 (4H, m), 2.56 (1H, s), 2.81 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.65 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.52 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.56–5.67 (1H, brs), 7.33 (1H, s)

MS (EI): 287 (M^+)

合成例 115

5-(4-アセトキシ)ブチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

合成例 114 の表題化合物 136 mg (0.48 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に氷冷下、ピリジン 0.22 ml (2.72 mmol) 及び無水酢酸 0.22 ml (2.33 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、5% 硫酸水素カリウム及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 127 mg (収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.56–1.67 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 4.08 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.55 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$),

5.44–5.53 (1H, brs), 7.35 (1H, s)

MS (TSP) : 329 ($M^+ + 1$)

合成例 116

2-(4-アセトキシ)ブチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 115 の表題化合物 127 mg (0.39 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とし、ギ酸 0.4 ml (10.6 mmol) 及び無水酢酸 0.2 ml (2.12 mmol) の混合物をあらかじめ 50°C で 30 分間加熱しておいたものを加えた。室温で 30 分間攪拌後、水層と有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をトルエン (2 ml) に溶解し、室温にてオキシ塩化リン 0.2 ml (2.15 mmol) を加え、30 分間 100°C で加熱した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水で中和した。塩化メチレンで抽出し得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=49:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 89 mg (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72–1.78 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.72 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (TSP) : 239 ($M^+ + 1$)

合成例 117

2-(4-ヒドロキシ)ブチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 116 の表題化合物 89 mg (0.37 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.45 ml (0.45 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして

表題の化合物 68 mg (収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–1.72 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.28 (1H, s), 3.68 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (EI): 196 (M^+)

合成例 118

2-ホルミル-5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 101 の表題化合物 211 mg (1.06 mmol) と活性二酸化マンガン 1.5 g を用い、合成例 20 と同様にして表題の化合物 146 mg (収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 7.18 (1H, s), 8.01 (1H, s), 9.94 (1H, s)

MS (EI): 198 (M^+)

合成例 119

メチル-(E)-3-(5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-ニル)-2-プロペノエート

実施例 118 の表題化合物 140 mg (0.71 mmol) 及びトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル 355 mg (1.06 mmol) を用い、合成例 39 と同様にして表題の化合物 161 mg (収率 90%) を (Z) 体との混合物 (E: Z = 4:1) として得た。これにジエチルエーテルを加え結晶化することにより、(E) 体 62 mg (収率 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.10 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$)

MS (EI) : 254 (M⁺)

合成例 120

(E)-3-(5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-プロペン-1-オール

合成例 119 の表題化合物 6.2 mg (0.24 mmol) 及び 0.96 M ジイソブチルアルミナムヒドリド 1.1 ml (1.06 mmol) を用い、合成例 54 と同様にして表題の化合物 5.2 mg (収率 95%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.47 (3H, s), 4.11 (2H, m), 5.04 (1H, t, J=5.1 Hz), 6.04 (1H, dt, J=4.6 and 15.6 Hz), 6.75 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.10 (1H, s), 7.94 (1H, s)

MS (EI) : 226 (M⁺)

合成例 121

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-5-クロロ-7-シアノイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 90 の表題化合物 8.8 mg (0.3 mmol) 及び N-クロロスクシンイミド 4.8 mg (0.36 mmol) を用い、合成例 74 と同様にして表題の化合物 7.6 mg (収率 78%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.13 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.80 (2H, s), 7.30 (1H, s)

MS (EI) : 327 (M⁺)

合成例 122

5-クロロ-7-シアノ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例121の表題化合物70mg (0.21mmol) 及び1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液0.26ml (0.26mmol) を用い、合成例79と同様にして表題の化合物42mg (収率92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.63 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.96 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 8.06 (1H, s)

MS (EI): 213 (M^+)

合成例123

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-7-シアノ-5-ヨードイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例90の表題化合物99mg (0.34mmol) 及びN-ヨードスクシンイミド92mg (0.41mmol) を用い、合成例77と同様にして表題の化合物119mg (収率84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.15 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.80 (2H, s), 7.27 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 420 (M^++1)

合成例124

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-7-シアノ-5-メチルチオイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例123の表題化合物108mg (0.26mmol)、0.96Mエチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液0.33ml (0.32mmol) 及びメチルメタンチオールスルホネート0.04ml (0.39mmol) を用い、合成例78と同様にして表題の化合物48mg (収率55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.42 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.30 (1H, s)

MS (TSP) : 340 ($M^+ + 1$)

合成例 125

7-シアノ-2-ヒドロキシメチル-5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 124 の表題化合物 48 mg (0.21 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.17 ml (0.17 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 31 mg (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.34 (3H, s), 4.62 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 5.90 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s)

MS (EI) : 225 (M^+)

合成例 126

2-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 1.8 g (10 mmol) と活性二酸化マンガン 9 g を用い、合成例 20 と同様にして表題の化合物 1 g (収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.15 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.16 (1H, s), 9.94 (1H, s)

合成例 127

メチル-(E)-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-2-プロペノエート

実施例 126 の表題化合物 649 mg (4.21 mmol) 及びトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル 2.12 g (6.34 mmol) を用い、合成例 39

と同様にして表題の化合物 450 mg (収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 6.12 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 8.08 (1H, s)

合成例 128

メチル-(E)-3-(7-クロロイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-プロペノエート

合成例 127 の表題化合物 104 mg (0.5 mmol) 及び N-クロロスクシンイミド 134 mg (1 mmol) を用い、合成例 74 と同様にして表題の化合物 55 mg (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 6.13 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s)

MS (EI): 242 (M^+)

合成例 129

(E)-3-(7-クロロイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-プロペン-1-オール

合成例 128 の表題化合物 51 mg (0.21 mmol) 及び 0.95 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド 0.67 ml (0.64 mmol) を用い、合成例 54 と同様にして表題の化合物 43 mg (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.12 (2H, m), 5.04 (1H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.07 (1H, dt, $J=4.6$ and 15.6 Hz), 6.75 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.17 (1H, s)

MS (EI): 214 (M^+)

合成例 130

(E)-3-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-プロペン-1-オール

合成例 127 の表題化合物 378 mg (1.82 mmol) 及び 0.95 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド 5.6 ml (5.32 mmol) を用い、合成例 54 と同様にして表題の化合物 327 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.11 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 4.95–5.10 (1H, brs), 6.00 (1H, dt, $J=4.4$ and 15.6 Hz), 6.73 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.15 (1H, s)

合成例 131

(E)-3-t-ブチルジメチルシロキシ-1-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-1-プロペン

合成例 130 の表題化合物 340 mg (1.82 mmol)、t-ブチルジメチルシリルクロリド 329 mg (2.18 mmol) 及びイミダゾール 186 mg (2.73 mmol) を用い、合成例 76 と同様にして表題の化合物 466 mg (収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.34 (2H, dd, $J=1.7$ and 4.0 Hz), 6.05 (1H, dt, $J=4.0$ and 15.5 Hz), 6.65 (1H, dt, $J=1.7$ and 15.5 Hz), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.95 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 295 (M^++1)

合成例 132

(E)-3-tert-butyl dimethylsiloxy-1-(7-iodoimidazo[5,1-b]thiazol-2-yl)-1-propanol

合成例131の表題化合物63mg (0.21mmol) 及びN-ヨードスクシンイミド49mg (0.21mmol) を用い、合成例77と同様にして表題の化合物55mg (収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.34 (2H, dd, $J=1.8$ and 4.1 Hz), 6.04 (1H, dt, $J=4.1$ and 15.5 Hz), 6.65 (1H, dt, $J=1.8$ and 15.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.85 (1H, s)

合成例133

(E)-3-tert-butyl dimethylsiloxy-1-(7-methylthioimidazo[5,1-b]thiazol-2-yl)-1-propanol

合成例132の表題化合物55mg (0.13mmol)、0.96Mエチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液0.17ml (0.16mmol) 及びメチルメタンチオールスルホネート0.02ml (0.20mmol) を用い、合成例78と同様にして表題の化合物18mg (収率40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.42 (3H, s), 4.33-4.35 (2H, m), 6.04 (1H, dt, $J=4.3$ and 15.6 Hz), 6.65 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (EI): 340 (M^+)

合成例134

(E)-3-(7-methylthioimidazo[5,1-b]thiazol-2-yl)-2-propanol-1-ol

合成例133の表題化合物18mg (0.05mmol) 及び1.0Mテトラブ

チルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.1 ml (0.10 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 12 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 4.35 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 6.09 (1H, dt, $J=4.9$ and 15.6 Hz), 6.65 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (EI): 226 (M^+)

合成例 135

(E)-3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-(7-クロロイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-1-プロペン (合成例化合物 135A)、(E)-3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-(5-クロロイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-1-プロペン (合成例化合物 135B) 及び (E)-3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-(5,7-ジクロロイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-1-プロペン (合成例化合物 135C)

合成例 131 の表題化合物 63 mg (0.21 mmol) 及び N-クロロスクシンイミド 49 mg (0.21 mmol) を用い、合成例 74 と同様にして合成例化合物 135A 266 mg (収率 63%)、合成例化合物 135B 54 mg (収率 13%) 及び合成例化合物 135C 25 mg (収率 5%) を得た。

合成例化合物 135A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.34 (2H, dd, $J=1.8$ and 3.8 Hz), 6.04 (1H, dt, $J=3.8$ and 15.4 Hz), 6.63 (1H, dt, $J=1.8$ and 15.4 Hz), 7.27 (1H, s), 7.77 (1H, s)

MS (TSP): 329 (M^++1)

合成例化合物 135B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s),

0.95 (9H, s), 4.34 (2H, dd, $J=2.0$ and 4.2 Hz), 6.04 (1H, dt, $J=4.2$ and 15.4 Hz), 6.65 (1H, dt, $J=2.0$ and 15.4 Hz), 6.94 (1H, s), 7.18 (1H, s)

MS (TSP) : 329 (M^++1)

合成例化合物135C : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s), 0.93 (9H, s), 4.35 (2H, dd, $J=2.0$ and 3.8 Hz), 6.06 (1H, dt, $J=3.8$ and 15.4 Hz), 6.62 (1H, dt, $J=2.0$ and 15.4 Hz), 7.16 (1H, s)

MS (TSP) : 363 (M^++1)

合成例136

(E)-3-(5-クロロイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-プロペン-1-オール

合成例化合物135B 54mg (0.16 mmol) 及び1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液0.2ml (0.2 mmol) を用い、合成例79と同様にして表題の化合物34mg (収率97%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.10-4.14 (2H, m), 5.06 (1H, t, $J=4.5$ Hz), 6.08 (1H, dt, $J=4.5$ and 15.3 Hz), 6.74 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.93 (1H, s)

MS (EI) : 226 (M^+)

合成例137

(E)-3-(5,7-ジクロロイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-プロペン-1-オール

合成例化合物135C 25mg (0.07 mmol) 及び1.0Mテトラブチ

ルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液0.1ml(0.1mmol)を用い、合成例79と同様にして表題の化合物14mg(収率82%)を得た。

合成例138

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-7-クロロ-5-ヨードイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物96A 302mg(1mmol)及びN-ヨードスクシンイミド450mg(2mmol)を用い、合成例77と同様にして表題の化合物406mg(収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.12 (1H, s)

MS (TSP): 429 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例139

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-7-クロロ-5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例138の表題化合物200mg(0.47mmol)、0.96Mエチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液0.6ml(0.58mmol)及びメチルメタンチオールスルホネート0.08ml(0.78mmol)を用い、合成例78と同様にして表題の化合物120mg(収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.15 (6H, s), 0.95 (9H, s), 2.52 (3H, s), 4.73 (2H, s), 7.29 (1H, s)

MS (EI): 348 (M^+)

合成例140

7-クロロ-2-ヒドロキシメチル-5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 139 の表題化合物 120 mg (0.34 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.42 ml (0.42 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 73 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.52 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.80 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s)

MS (EI) : 234 (M^+)

合成例 141

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-5-クロロ-7-ヨロイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

合成例化合物 77A 197 mg (0.5 mmol) 及び N-クロロスクシンイミド 134 mg (1 mmol) を用い、合成例 74 と同様にして表題の化合物 148 mg (収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.26 (1H, s)

MS (TSP) : 429 (M^++1)

合成例 142

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-5-クロロ-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール

合成例 141 の表題化合物 148 mg (0.35 mmol)、0.96 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 0.44 ml (0.42 mmol) 及びメチルメタンチオールスルホネート 0.06 ml (0.58 mmol) を用い、合成例 78 と同様にして表題の化合物 86 mg (収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.94 (9H, s),

2.41 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.16 (1H, s)

MS (EI) : 348 (M⁺)

合成例 143

5-クロロ-2-ヒドロキシメチル-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 142 の表題化合物 86 mg (0.25 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.3 ml (0.3 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 41 mg (収率 7.1%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.34 (3H, s), 4.56 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.79 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.82 (1H, s)

MS (EI) : 234 (M⁺)

合成例 144

2-アセトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 308 mg (2 mmol)、ピリジン 0.81 ml (10 mmol) 及び無水酢酸 0.76 ml (8 mmol) を用い、合成例 115 と同様にして表題の化合物 279 mg (収率 7.1%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.12 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s)

合成例 145

2-アセトキシメチル-7-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (合成例化合物 145A) 及び 2-アセトキシメチル-5-ホルミルイミダゾ[5, 1

—b] チアゾール (合成例化合物 145 B)

合成例 144 の表題化合物 275 mg (1.4 mmol)、オキシ塩化リン 0.64 ml (6.87 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド 0.55 ml (7 mmol) を用い、合成例 1 と同様にして合成例化合物 145 A 238 mg (収率 76%) 及び合成例化合物 145 B 43 mg (収率 14%) を得た。

合成例化合物 145 A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.64 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.92 (1H, s)

MS (EI): 224 (M^+)

合成例化合物 145 B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.42 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.73 (1H, s)

MS (EI): 224 (M^+)

合成例 1465-アセチル-2-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

合成例化合物 145 B 37 mg (0.16 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液に氷冷下、0.95 M メチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 0.2 ml (0.19 mmol) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を終了させた。有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレン 10 ml に溶解し、活性二酸化マンガン 200 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、濾液を留去し得られる残査をメタノール 1 ml に溶解し、室温にて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 ml (0.2 mmol) を加えた。15 分間攪拌後、塩化メチレンで希釈し、水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=

19 : 1で溶出)にて精製し、表題の化合物23mg (収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 4.79 (2H, s),
7.26 (1H, s), 8.35 (1H, s)

合成例147

2-アセトキシメチル-7-アセチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

1M塩化アルミニウムニトロベンゼン溶液2.53ml (2.53mmol)にアセチルクロリド0.22ml (3.11mmol)を滴下し、室温にて1時間攪拌した。この溶液に合成例144の表題化合物99mg (0.51mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、反応を終了させた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1で溶出)にて精製し、表題の化合物84mg (収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (3H, s), 2.61 (3H, s),
5.19 (2H, s), 7.58 (1H, s), 7.94 (1H, s)

MS (TSP) : 239 (M^++1)

合成例148

7-アセチル-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例147の表題化合物82mg (0.34mmol)及び1N水酸化ナトリウム水溶液0.42ml (0.42mmol)を用い、合成例34と同様にして表題の化合物62mg (収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.44 (3H, s), 4.61 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.79 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, s)

合成例 149

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-7-クロロ-5-シアノイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 138 の表題化合物 389 mg (0.91 mmol)、0.96 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 1.14 ml (1.09 mmol) 及び p-トルエンスルホニルシアニド 247 mg (1.36 mmol) を用い、合成例 90 と同様にして表題の化合物 140 mg (収率 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.15 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.81 (2H, s), 7.54 (1H, s)

MS (EI): 327 (M^+)

合成例 150

7-クロロ-5-シアノ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 149 の表題化合物 137 mg (0.42 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.5 ml (0.5 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 60 mg (収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.65 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.00 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s)

MS (EI): 213 (M^+)

合成例 151

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-5,7-ジシアノイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例化合物 77C 197 mg (0.38 mmol)、0.96 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 0.95 ml (0.91 mmol) 及び

p-トルエンスルホンルシアニド 206 mg (1.14 mmol) を用い、合成例 90 と同様にして表題の化合物 25 mg (収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.16 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.87 (2H, s), 7.66 (1H, s)

MS (EI): 318 (M^+)

合成例 152

5,7-ジシアノ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 151 の表題化合物 25 mg (0.08 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.1 ml (0.1 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 11 mg (収率 69%) を得た。

合成例 153

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-エトキシカルボニルメチルチアゾール

tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチオカルボキシアミド 19.1 g (100 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液に炭酸カルシウム 5 g (50 mmol)、臭化ナトリウム 10.3 g (100 mmol) 及び 4-クロロアセト酢酸エチル 15 ml (110 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:トルエン=1:3 で溶出) にて精製し、表題の化合物 28.1 g (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.79 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.53 (1H, brs), 7.12

(1H, s)

MS (EI) : 300 (M⁺)

合成例 154

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-(2-ヒドロキシ)エチルチアゾール

合成例 153 の表題化合物 3.56 g (11.9 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 2.5 g (65.5 mmol) を用い、合成例 19 と同様にして表題の化合物 2.33 g (収率 76%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 3.15 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.34 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.61 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.25 (1H, s)

合成例 155

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-(2-メタンスルホニルオキシ)エチルチアゾール

合成例 154 の表題化合物 2.77 g (10.7 mmol), N, N-ジイソプロピルエチルアミン 4 ml (23.0 mmol) 及びメタンスルホンクロリド 1.20 ml (15.5 mmol) を用い、合成例 30 と同様にして表題の化合物 3.33 g (収率 93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 3.15 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.34 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.69 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.25 (1H, s)

合成例 156

4-(2-アセチルチオ)エチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

合成例 155 の表題化合物 1.95 g (5.78 mmol) 及びチオ酢酸カリウム 1.4 g (12.5 mmol) を用い、合成例 31 と同様にして表題の化合物 1.71 g (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.33 (3H, s), 3.00 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.22 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.58 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.28 (1H, brs), 6.91 (1H, s)

MS (EI): 316 (M^+)

合成例 157

3-(2-アセチルチオ)エチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 156 の表題化合物 911 mg (2.88 mmol)、トリフルオロ酢酸 (10 ml)、ギ酸プロピル (20 ml) 及びオキシ塩化リン 8 ml (80 mmol) を用い、合成例 25 と同様にして表題の化合物 572 mg (収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.22 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.51 (1H, s), 7.11 (1H, s), 8.10 (1H, s)

MS (EI): 226 (M^+)

合成例 158

5-(2-ヒドロキシ)エチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-エトキシカルボニルメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール 2.56 g (12.2 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 1.5 g (39.3 mmol) を用い、合成例 19 と同様にして表題の化合物 1.75 g (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.15 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.60 (1H, brs), 4.08 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.80 (1H,

d, $J=4.3\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

MS (EI) : 168 (M^+)

合成例 159

5-(2-アセチルチオ)エチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 158 の表題化合物 1.70 g (10.1 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 2 ml (11.5 mmol)、メタンスルホニルクロリド 1 ml (12.9 mmol) 及びチオ酢酸カリウム 2.8 g (25 mmol) を用い、合成例 42 と同様にして表題の化合物 1.03 g (収率 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 3.10-3.25 (4H, m), 6.81 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (EI) : 226 (M^+)

合成例 160

2-(4-ヒドロキシ)ブチルアミノメチルチアゾール

4-ヒドロキシ酪酸・ナトリウム塩 5.2 g (41.3 mmol) の水 (20 ml) 溶液に 12 N 塩酸 4.3 ml を滴下して中和した。溶媒を留去し得られる残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、2-アミノメチルチアゾール 4.56 g (40 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 100 mg 及び N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 8.65 g (42 mmol) を加え、45°C で 1 時間攪拌した。不溶物を濾去後、酢酸エチル 50 ml を加え、生じた沈殿を濾取し、表題の化合物 4.21 g (収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-1.92 (2H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.72 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)

合成例 161

2-(4-メタンスルホニルオキシ)ブチリルアミノメチルチアゾール

合成例 160 の表題化合物 3.14 g (15.7 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 3 ml (17.2 mmol) 及びメタンスルホンクロリド 0.65 ml (21.9 mmol) を用い、合成例 30 と同様にして表題の化合物 3.36 g (収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08–2.17 (2H, m), 2.39–2.47 (2H, m), 3.01 (3H, s), 4.27–4.40 (2H, m), 4.73 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)

合成例 162

2-(4-アセチルチオ)ブチリルアミノメチルチアゾール

合成例 30 の表題化合物 3.01 g (10.8 mmol) 及びチオ酢酸カリウム 2 g (17.9 mmol) を用い、合成例 31 と同様にして表題の化合物 1.25 g (収率 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–2.05 (2H, m), 2.30–2.38 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.83–2.97 (2H, m), 4.77 (2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)

MS (EI): 258 (M^+)

合成例 163

5-(3-アセチルチオ)プロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 162 の表題化合物 2.03 g (7.87 mmol) をオキシ塩化リン 10 ml (100 mmol) に溶解し、100°C で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和した。有機層を無水硫酸

マグネシウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1で溶出）にて精製し、表題の化合物1.25g（収率66%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03–2.17 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.92–3.00 (4H, m), 6.79 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=4.3$ Hz)

MS (EI): 240 (M^+)

合成例164

2-ベンゾイルチオメチル-5-フェニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例23の表題化合物364mg（1mmol）のトリフルオロ酢酸（1ml）溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とした後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査及びトリエチルアミン0.28ml（2mmol）を塩化メチレン5mlに溶解し、氷冷下、塩化ベンゾイル0.17ml（1.46mmol）を滴下した。同温で1時間攪拌後、溶媒を留去し得られる残査にオキシ塩化リン0.5ml（5mmol）を加え、1時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残査を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4で溶出）にて精製し、表題の化合物265mg（収率76%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.37 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.46 (4H, m), 7.62 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=7.4$ Hz)

MS (EI): 350 (M^+)

合成例 165

2-ベンゾイルチオメチル-5-(4-シアノ)フェニルイミダゾ[5,1-b]
チアゾール

合成例 23 の表題化合物 364 mg (1 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水を用い塩基性とした後、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣及びトリエチルアミン 0.28 ml (2 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、氷冷下、4-シアノベンゾイルクロリド 250 mg (1.5 mmol) を添加した。同温で 1 時間攪拌後、溶媒を留去し得られる残渣にオキシ塩化リン 0.5 ml (5 mmol) を加え、8 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムを用い乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 167 mg (収率 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.38 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.48 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (EI): 375 (M^+)

合成例 166

(E)-3-ベンゾイルオキシ-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メチルチアゾール-5-イル)-1-プロペン

合成例 48 の表題化合物 330 mg (1.06 mmol) のエタノール (7 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 150 mg (3.93 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣に酢酸エチル 15 ml を加え、

飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥後、溶媒を留去し、得られる残渣を塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.2ml (1.45mmol) 及び塩化ベンゾイル0.15ml (1.3mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1で溶出) にて精製し、表題の化合物331mg (収率81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.38 (3H, s), 4.30 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.51 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.93 (1H, dt, $J=5.3\text{ Hz}$ and 18.0 Hz), 6.72 (1H, d, $J=18.0\text{ Hz}$), 7.46 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (EI): 388 (M^+)

合成例167

(E)-3-ベンゾイルオキシ-1-(3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-1-プロペン

合成例166の表題化合物300mg (0.75mmol)、トリフルオロ酢酸 (3ml)、ギ酸プロピル (6ml) 及びオキシ塩化リン3ml (30mmol) を用い、合成例25と同様にして表題の化合物185mg (収率83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 3.89 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 5.91 (1H, dt, $J=5.3$ and 18.0 Hz), 6.73 (1H, d, $J=18.0\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.45 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (EI): 298 (M^+)

合成例 168

(E)-3-(3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-
-プロペン-1-オール

合成例 167 の表題化合物 166 mg (0.56 mmol) 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.6 ml (0.6 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 97.2 mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 3.49 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 5.84 (1H, dt, $J=5.3\text{ Hz}$ and 18.3 Hz), 6.55 (1H, d, $J=18.3\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.85 (1H, s)

合成例 169

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4,5-ジエトキシカルボニルチア
ゾール

ナトリウムエチラート 21.3 g (300 mmol) を無水ジエチルエーテル 500 ml に懸濁し氷冷下、シュウ酸ジエチル 43.8 g (300 mmol) 及びクロロ酢酸エチル 36.6 g (300 mmol) を順次加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 300 ml を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を N,N-ジメチルホルムアミド 200 ml で希釈し、*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチオカルボキシアミド 38.1 g (200 mmol)、炭酸カルシウム 10 g (100 mmol) 及び臭化ナトリウム 20.6 g (200 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチル 500 ml に溶解し飽和食塩水 300 ml で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:トルエン=1:5 で溶出) にて精製し、表題の化合物 55.6 g (収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.4

0 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.47 (9H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.44 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.62 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 5.56 (1H, brs)

MS (EI) : 358 (M^+)

合成例 170

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシメチルチアゾール (合成例化合物 170A) 及び 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチルチアゾール (合成例化合物 170B)

合成例 169 の表題化合物 15 g (41.9 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 5 g (131 mmol) を用い、合成例 19 と同様にして合成例化合物 170A 6.75 g (収率 51%) 及び合成例化合物 170B 3.36 g (収率 24%) を得た。

合成例化合物 170A : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.48 (9H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.57 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.01 (2H, s), 5.42 (1H, brs)

MS (EI) : 316 (M^+)

合成例化合物 170B : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.45 (9H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.57 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.93 (2H, s), 5.43 (1H, brs)

MS (EI) : 316 (M^+)

合成例 171

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニル-4-フル

オロメチルチアゾール

合成例化合物 170B 1.2 g (3.82 mmol) 及びジエチルアミノスルファートリフルオライド (DAST) 0.7 ml (6.77 mmol) を用い、合成例 21 と同様にして表題の化合物 771 g (収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.61 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.34 (1H, brs), 5.75 (2H, d, $J=47.0\text{ Hz}$)

MS (EI): 318 (M^+)

合成例 172

5-ベンゾイルオキシメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-フルオロメチルチアゾール

合成例 171 の表題化合物 605 mg (1.9 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム 300 mg (7.86 mmol)、トリエチルアミン 0.4 ml (2.89 mmol) 及び塩化ベンゾイル 0.3 ml (2.59 mmol) を用い、合成例 166 と同様にして表題の化合物 455 mg (収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.58 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.34 (1H, brs), 5.49 (2H, d, $J=48.0\text{ Hz}$), 5.55 (2H, s), 7.44 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (EI): 380 (M^+)

合成例 173

2-ベンゾイルオキシメチル-3-フルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 172 の表題化合物 455 mg (1.08 mmol)、トリフルオロ酢酸

(5 ml)、ギ酸プロピル (10 ml) 及びオキシ塩化リン 5 ml (50 mmol) を用い、合成例 25 と同様にして表題の化合物 305 mg (収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.42 (2H, s), 5.67 (2H, d, $J=48.0\text{ Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.43 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.05 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (EI): 290 (M^+)

合成例 174

3-フルオロメチル-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール
合成例 173 の表題化合物 286 mg (0.99 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml (1 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 176 mg (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.85 (2H, s), 5.55 (2H, d, $J=48.0\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 8.05 (1H, s)

合成例 175

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニル-4-ホルミルチアゾール

合成例化合物 170B 1 g (3.2 mmol) 及び活性二酸化マンガン 4 g を用い、合成例 20 と同様にして表題の化合物 905 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.63 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.25-5.40 (1H, brs), 9.90 (1H, s)

MS (EI): 314 (M^+)

合成例 176

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニル-4-ジフルオロメチルチアゾール

合成例 175 の表題化合物 900 mg (2.84 mmol) 及びジエチルアミノスルファートリフルオライド (DAST) 1 ml (7.52 mmol) を用い、合成例 21 と同様にして表題の化合物 501 mg (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.63 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=53.8\text{ Hz}$)

MS (EI): 336 (M^+)

合成例 177

5-ベンゾイルオキシメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-ジフルオロメチルチアゾール

合成例 176 の表題化合物 490 mg (1.46 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム 250 mg (6.55 mmol)、トリエチルアミン 0.3 ml (2.17 mmol) 及び塩化ベンゾイル 0.2 ml (1.73 mmol) を用い、合成例 166 と同様にして表題の化合物 401 mg (収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.58 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.23 (1H, brs), 5.63 (2H, s), 6.87 (1H, t, $J=54.3\text{ Hz}$), 7.44 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (EI): 398 (M^+)

合成例 178

2-ベンゾイルオキシメチル-3-ジフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例177の表題化合物390mg (0.98mmol)、トリフルオロ酢酸 (5ml)、ギ酸プロピル10ml及びオキシ塩化リン5ml (50mmol)を用い、合成例25と同様にして表題の化合物255mg (収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.43 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, t, $J=52.4\text{Hz}$), 7.46 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.13 (1H, s)

MS (EI): 308 (M^+)

合成例179

3-ジフルオロメチル-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例178の表題化合物236mg (0.77mmol)及び1N水酸化ナトリウム水溶液0.8ml (0.8mmol)を用い、合成例34と同様にして表題の化合物141mg (収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.85 (2H, s), 7.03 (1H, t, $J=52.9\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 8.09 (1H, s)

合成例180

5-ベンゾイルオキシメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-エトキシカルボニルチアゾール

合成例化合物170A 1g (3.16mmol)の塩化メチレン (20ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン0.6ml (4.33mmol)及び塩化ベンゾイル0.5ml (4.32mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1で溶出)にて精製し、表題の化合物1.27g (収

率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.60 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.34 (1H, brs), 5.89 (2H, s), 7.46 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (EI): 420 (M^+)

合成例181

2-ベンゾイルオキシメチル-3-エトキシカルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例180の表題化合物500mg (1.19mmol)、トリフルオロ酢酸 (5ml)、ギ酸プロピル (10ml) 及びオキシ塩化リン5ml (50mmol) を用い、合成例25と同様にして表題の化合物339mg (収率86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.44 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.46 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.43 (1H, s)

MS (EI): 330 (M^+)

合成例182

3-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例181の表題化合物336mg (1.02mmol) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液1ml (1mmol) を用い、合成例34と同様にして表題の化合物221mg (収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.49 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.04 (2H, s), 7.15 (1H, s), 8.45 (1H, s)

合成例 183

5-ベンゾイルオキシ-2-トキシカルボニルアミノメチル-4-カルバモイルチアゾール

合成例化合物 170A 1.35 g (4.37 mmol) を 2N アンモニアエタノール溶液 30 ml に溶解し、封管中 120°C で 40 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレン 20 ml に溶解し、氷冷下 トリエチルアミン 0.8 ml (5.9 mmol) 及び塩化ベンゾイル 0.6 ml (5.19 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.21 g (収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 4.54 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.23 (1H, brs), 5.67 (1H, brs), 6.01 (2H, s), 7.18 (1H, brs), 7.42 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (EI): 391 (M^+)

合成例 184

2-ベンゾイルオキシメチル-3-カルバモイルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 183 の表題化合物 650 mg (1.55 mmol)、トリフルオロ酢酸 (6 ml)、ギ酸プロピル (12 ml) 及びオキシ塩化リン 6 ml (60 mmol)

1) を用い、合成例 25 と同様にして表題の化合物 309 mg (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.60 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.47 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.43 (1H, s)

MS (EI): 301 (M^+)

合成例 185

3-カルバモイル-2-ヒドロキシメチルメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 184 の表題化合物 336 mg (1.02 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml (1 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 221 mg (収率 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.05 (2H, s), 7.13 (1H, s), 8.42 (1H, s)

MS (EI): 197 (M^+)

合成例 186

2-ベンゾイルオキシメチル-5-エチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 99 の表題化合物 100 mg (0.35 mmol) 及びヨウ化エチル 0.04 ml (0.50 mmol) を用い、合成例 100 と同様にして表題の化合物 115 mg (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.93 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.39 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.43 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (TSP) : 319 ($M^+ + 1$)

合成例 187

5-エチルチオ-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 186 の表題化合物 100 mg (0.31 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.35 ml (0.35 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 65.3 mg (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.96 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.76 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.42 (1H, s)

合成例 188

2-ベンゾイルオキシメチル-5-プロピルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 99 の表題化合物 100 mg (0.35 mmol) 及びヨウ化プロピル 0.05 ml (0.51 mmol) を用い、合成例 100 と同様にして表題の化合物 118 mg (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.63 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.39 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.45 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (TSP) : 333 ($M^+ + 1$)

合成例 189

2-ヒドロキシメチル-5-プロピルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 188 の表題化合物 100 mg (0.3 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリ

ウム水溶液 0.3 ml (0.3 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 65.3 mg (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.60 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.74 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.43 (1H, s)

合成例 190

2-ベンゾイルオキシメチル-5-イソプロピルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 99 の表題化合物 100 mg (0.35 mmol) 及びヨウ化イソプロピル 0.05 ml (0.50 mmol) を用い、合成例 100 と同様にして表題の化合物 116 mg (収率 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.39 (1H, m), 5.39 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.45 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (TSP): 333 (M^++1)

合成例 191

2-ヒドロキシメチル-5-イソプロピルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 190 の表題化合物 100 mg (0.3 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.3 ml (0.3 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 62.5 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.39 (1H, m), 4.76 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.46 (1H, s)

合成例 192

N-(t-ブトキシカルボニル)-D-アラニンチオアミド

N-(t-ブトキシカルボニル)-D-アラニンアミド 3.81 g (20.3 mmol) の無水トルエン (100 ml) の懸濁液に、ローソン試薬 5.01 g (12.2 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残査を酢酸エチル 20 ml にて結晶化を行い、表題の化合物 3.44 g (収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.49 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.78 (1H, quint, $J=7.0\text{ Hz}$)

合成例 193

(S)-2-(1-t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル-5-エトキシカルボニルチアゾール

ナトリウムエチラート 2.13 g (30 mmol)、ギ酸エチル 2.47 ml (30 mmol)、クロロ酢酸エチル 3.27 g (30 mmol)、合成例 192 の表題化合物 4.09 g (20 mmol)、炭酸カルシウム 1 g (10 mmol) 及び臭化ナトリウム 2.06 g (20 mmol) を用い、合成例 18 と同様にし、て表題の化合物 5.66 g (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.60 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.58-3.71 (1H, m), 4.35 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.18 (1H, br s), 7.27 (1H, s)

合成例 194

(S)-5-ベンゾイルオキシメチル-2-(1-t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルチアゾール

合成例 193 の表題化合物 6.05 g (21.2 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム 300 mg (78.6 mmol)、トリエチルアミン 3 ml (21.7 mmol) 及び塩化ベンゾイル 3 ml (25.9 mmol) を用い、合成例 166 と同様にして、表題の化合物 5.79 g (収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.59 (3H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 5.02–5.16 (1H, m), 5.25 (1H, brs), 5.49 (2H, s), 7.44 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.04 (2H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$)

MS (TSP) : 363 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 195

2-ベンゾイルオキシメチル-7-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 194 の表題化合物 2.71 g (7.49 mmol)、トリフルオロ酢酸 (10 ml)、ギ酸プロピル (10 ml) 及びオキシ塩化リン 5 ml (50 mmol) を用い、合成例 25 と同様にして表題の化合物 1.85 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.46 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$)

MS (TSP) : 273 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 196

2-ヒドロキシメチル-7-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 195 の表題化合物 187 mg (0.68 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.7 ml (0.7 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表

題の化合物 107 mg (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 4.76 (2H, s),
7.41 (1H, s), 8.00 (1H, s)

合成例 197

2-ベンゾイルオキシメチル-5-クロロ-7-メチルイミダゾ[5,1-b]
チアゾール

合成例 196 の表題化合物 280 mg (1.03 mmol) 及び N-クロロスク
シミド 133 mg (1 mmol) を用い、合成例 74 と同様にして表題の化合
物 236 mg (収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 5.36 (2H, s),
7.36 (1H, s), 7.47 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.59 (1
H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (TSP): 307 (M^++1)

合成例 198

5-クロロ-2-ヒドロキシメチル-7-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾー
ル

合成例 197 の表題化合物 100 mg (0.33 mmol) 及び 1N 水酸化ナト
リウム水溶液 0.4 ml (0.4 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表
題の化合物 63.7 mg (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 4.76 (2H, s),
7.38 (1H, s)

合成例 199

2-ベンゾイルオキシメチル-5,6-ジヒドロ-7-メチル-5-チオキソイ
ミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 194 の表題化合物 1.53 g (4.22 mmol)、トリフルオロ酢酸 (5 ml)、トリエチルアミン 1.1 ml (7.86 mmol) 及びチオホスゲン 0.4 ml (5.08 mmol) を用い、合成例 99 と同様にして表題の化合物 575 mg (収率 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.44 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

合成例 200

2-ベンゾイルオキシメチル-7-メチル-5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 199 の表題化合物 280 mg (1.03 mmol) 及びヨウ化メチル 0.08 ml (1.24 mmol) を用い、合成例 100 と同様にして表題の化合物 286 mg (収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 2.28 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.28 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

MS (TSP): 319 (M^++1)

合成例 201

2-ヒドロキシメチル-7-メチル-5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 200 の表題化合物 255 mg (0.8 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.8 ml (0.8 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 165 mg (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (3H, s), 2.28 (3H, s),

4. 67 (2H, s), 7. 28 (1H, s)

合成例202

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシラン 1. 25 g (4. 98 mmol)、過塩素酸リチウム 750 mg (7. 29 mmol) 及び N - t - ブトキシカルボニルピペラジン 1. 35 g (7. 26 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液を4日間加熱還流した。溶媒を留去後、トリフルオロ酢酸 10 ml を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 1. 62 g (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 90 (3H, d, $J=7. 1\text{ Hz}$), 2. 65 - 2. 82 (2H, m), 3. 06 - 3. 36 (9H, m), 4. 89 (2H, s), 6. 68 - 6. 80 (2H, m), 7. 33 - 7. 42 (1H, m), 7. 63 (1H, s), 7. 94 (1H, s)

合成例203

2 - t - ブトキシカルボニルアミノメチル - 5 - エトキシカルボニル - 4 - エチルチアゾール

文献記載の方法 (J. Heterocyclic Chem. 22, 1621 (1985)) に従って合成したエチル - 2 - クロロプロピオニルアセテート 10. 5 g (59 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、t - ブトキシカルボニルアミノメチルチオカルボキシアミド 13. 4 g (7

1 mmol)、炭酸カルシウム 3.53 g (35 mmol) 及び臭化ナトリウム 7.26 g (71 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査を酢酸エチル 500 ml に溶解し飽和食塩水 300 ml で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:トルエン=1:4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 17.7 g (収率96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 3.12 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.57 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 5.27 (1H, brs)

MS (TSP): 315 (M^++1)

合成例 204

2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-エチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール

合成例 203 の表題化合物 3.14 g (10 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 5.67 g (15 mmol) を加え、14 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残査にクロロホルム 100 ml を加え、飽和食塩水 200 ml で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=24:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.15 g (収率42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.70 (3H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.76 (2H, s), 5.28 (1H, brs)

MS (TSP): 273 (M^++1)

合成例 205

5-アセチルチオメチル-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-エチルチアゾール

合成例 204 の表題化合物 1.55 g (5.69 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1.98 ml (11.4 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド 0.88 ml (11.4 mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和重曹水 20 ml を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥後、溶媒を留去し得られる化合物を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解しチオ酢酸カリウム 0.97 g (8.52 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル 20 ml 及び飽和食塩水 20 ml を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥後、溶媒を留去し、表題の化合物 1.23 g (収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.68 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.21 (2H, s), 4.52 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.22 (1H, brs)

MS (TSP): 331 (M^++1)

合成例 206

2-アセチルチオメチル-3-エチルイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例 205 の表題化合物 1.20 g (3.63 mmol) を用い、合成例 43 と同様にして表題の化合物 369 mg (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.87 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.14 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (TSP): 241 (M^++1)

合成例 207

3-エチル-2-メルカプトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 206 の表題化合物 360 mg (1.50 mmol) 及び 1N-水酸化ナトリウム水溶液 1.65 ml (1.65 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 243 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.98 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.81 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.77 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.89 (1H, s)

合成例 208

2-アセチルチオメチル-3-エチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 205 の表題化合物 625 mg (1.82 mmol) を用い、合成例 24 と同様にして表題の化合物 358 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.91 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.11 (2H, s), 6.85 (1H, s)

MS (TSP): 255 (M^++1)

合成例 209

3-エチル-2-メルカプトメチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 208 の表題化合物 350 mg (1.38 mmol) 及び 1N-水酸化ナトリウム水溶液 1.51 ml (1.51 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 203 mg を得た。

合成例 210

2-ヒドロキシカルボニルアミノメチル-5-メトキシカルボニル-4-メトキシメチルチアゾール

メチル 4-メトキシアセトアセテート 5 g (34.2 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に氷冷下、スルフルクロリド 3.76 ml (37.6 mmol) を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷下に加え中和した後、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。塩化メチレンを留去して得られるメチル 2-クロロ-4-メトキシアセトアセテート 4.6 g (25.5 mmol) を用い、合成例 203 と同様にして表題の化合物 6.19 g (収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.49 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.61 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.87 (2H, s), 5.28 (1H, brs)

MS (TSP): 317 (M^++1)

合成例 211

2-ヒドロキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチル-4-メトキシメチルチアゾール

合成例 210 の表題化合物 2.0 g (6.32 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 2.4 g (63.2 mmol) を用い、合成例 204 と同様にして表題の化合物 1.37 g (収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.85 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.44 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.57 (2H, s), 4.78 (2H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.28 (1H, brs)

MS (TSP): 289 (M^++1)

合成例 212

5-アセチルチオメチル-2-ト-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メトキシメチルチアゾール

合成例211の表題化合物480mg (1.66mmol), N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.58ml (3.33mmol)、メタンスルホニルクロリド0.258ml (3.33mmol) 及びチオ酢酸カリウム189mg (1.66mmol) を用い、合成例205と同様にして表題の化合物387mg (収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.36 (3H, s), 3.42 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.53 (4H, s), 5.21 (1H, brs)

MS (TSP): 347 (M^++1)

合成例213

2-アセチルチオメチル-3-メトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例212の表題化合物362mg (1mmol) を用い、合成例43と同様にして表題の化合物446mg (収率64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 3.40 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.04 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (TSP): 257 (M^++1)

合成例214

2-メルカプトメチル-3-メトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例213の表題化合物440mg (1.72mmol) を用い、合成例34と同様にして表題の化合物340mg (92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.4

1 (3H, s), 3.83 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.58 (2H, s),
7.07 (1H, s), 7.99 (1H, s)

合成例 215

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニル-4-プロ ピルチアゾール

エチルブチリルアセテート 10.0 g (63.2 mmol) 及びスルフルクロ
リド 6.94 ml (69.5 mmol) より合成した化合物 12.2 g (63.
2 mmol) を用い、合成例 203 と同様にして表題の化合物 15.7 g (収率
76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.3
6 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.72 (2H, m),
3.07 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.32 (2H, q, $J=7.1$ Hz),
4.57 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.26 (1H, brs)

MS (TSP) : 329 (M^++1)

合成例 216

2-エトキシカルボニル-3-プロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 215 の表題化合物 2.50 g (7.61 mmol) を用い、合成例 43
と同様にして表題の化合物 1.58 g (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.3
9 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.80 (2H, m), 3.24 (2H, t, J
 $=7.5$ Hz), 4.36 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.09 (1H, s),
8.03 (1H, s)

MS (TSP) : 239 (M^++1)

合成例 217

2-ヒドロキシメチル-3-プロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例216の表題化合物580mg (2.43mmol)の無水テトラヒドロフラン(10ml)溶液に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム116mg (3.04mmol)を加え、1時間攪拌した。反応溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、過剰の水素化リチウムアルミニウムを処理した後、不溶物をセライトろ過にてろ去し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を留去して得られる沈殿物をろ取り、エーテルにて洗浄後乾燥して表題の化合物397mg (収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.73 (2H, m), 2.63 (1H, brs), 2.78 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.70 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.87 (1H, s)
MS (TSP): 197 (M^++1)

合成例218

2-アセチルチオメチル-3-プロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例217の表題化合物375mg (1.49mmol)を用い、合成例205と同様にして表題の化合物343mg (収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.73 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.14 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.86 (1H, s)
MS (TSP): 255 (M^++1)

合成例219

2-メルカプトメチル-3-プロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例218の表題化合物330mg (1.30mmol)を用い、合成例34と同様にして表題の化合物248mg (収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.

7.5 (2H, m), 1.98 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.77 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.87 (1H, s)

合成例 220

2-エトキシカルボニル-5-メチル-3-プロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 215 の表題化合物 2.92 g (8.53 mmol) を用い、合成例 24 と同様にして表題の化合物 1.83 g (収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.74 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.30 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.35 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.89 (1H, s)

MS (TSP): 253 (M^++1)

合成例 221

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-3-プロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 220 の表題化合物 720 mg (2.85 mmol) を用い、合成例 217 と同様にして表題の化合物 535 mg (収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.66 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.24 (1H, brs), 4.65 (2H, s), 6.86 (1H, s)

MS (TSP): 211 (M^++1)

合成例 222

2-アセチルチオメチル-5-メチル-3-プロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

アゾール

合成例 221 の表題化合物 395 mg (2.01 mmol) を用い、合成例 205 と同様にして表題の化合物 410 mg (収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.67 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.12 (2H, s), 6.85 (1H, s)

MS (TSP): 269 (M^++1)

合成例 223

2-メルカプトメチル-5-メチル-3-プロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 222 の表題化合物 400 mg (1.49 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 308 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.69 (2H, m), 1.96 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.68 (3H, s), 2.79 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.74 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.88 (1H, s)

合成例 224

2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニル-4-イソプロピルチアゾール

エチルイソブチルアセテート 10.0 g (63.2 mmol) 及びスルフルクロリド 6.94 ml (69.5 mmol) より合成したエチル 2-クロロ-4-イソブチルアセテート 12.2 g (63.2 mmol) を用い、合成例 203 と同様にして表題の化合物 14.7 g (収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 3.94 (1H, m),

4. 31 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4. 57 (2H, d, $J=5.9$ Hz),
5. 25 (1H, brs)

MS (TSP) : 329 (M^++1)

合成例 225

2-エトキシカルボニル-3-イソプロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 224 の表題化合物 3. 0 g (9. 13 mmol) を用い、合成例 43 と同様にして表題の化合物 1. 89 g (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 39 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1. 46 (6H, d, $J=7.5$ Hz), 4. 36 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4. 53 (1H, m), 7. 08 (1H, s), 8. 18 (1H, s)

MS (TSP) : 239 (M^++1)

合成例 226

2-ヒドロキシメチル-3-イソプロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 225 の表題化合物 600 mg (2. 52 mmol) を用い、合成例 217 と同様にして表題の化合物 444 mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 39 (6H, d, $J=7.5$ Hz), 3. 35 (1H, m), 4. 71 (2H, s), 7. 03 (1H, s), 7. 96 (1H, s)

MS (TSP) : 197 (M^++1)

合成例 227

2-アセチルチオメチル-3-イソプロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 226 の表題化合物 300 mg (1. 19 mmol) を用い、合成例 205 と同様にして表題の化合物 286 mg (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 43 (6H, d, $J=7.5$ Hz), 2.

3.8 (3H, s), 3.43 (1H, m), 4.15 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (TSP) : 255 ($M^+ + 1$)

合成例 228

2-メルカプトメチル-3-イソプロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 227 の表題化合物 284 mg (1.12 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 218 mg (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.98 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.33 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.99 (1H, s)

合成例 229

2-エトキシカルボニル-5-メチル-3-イソプロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 224 の表題化合物 3.13 g (9.13 mmol) を用い、合成例 24 と同様にして表題の化合物 2.02 g (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.52 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.79 (3H, s), 3.80-3.95 (1H, m), 4.34 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.89 (1H, s)

MS (TSP) : 253 ($M^+ + 1$)

合成例 230

2-ヒドロキシメチル-5-メチル-3-イソプロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 229 の表題化合物 725 mg (2.87 mmol) を用い、合成例 217 と同様にして表題の化合物 522 mg (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.71 (3H, s), 3.09 (1H, brs), 3.58 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.85 (1H, s)
MS (TSP): 211 (M^++1)

合成例 231

2-アセチルチオメチル-5-メチル-3-イソプロピルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 230 の表題化合物 515 mg (2.45 mmol) を用い、合成例 205 と同様にして表題の化合物 668 mg (収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.60 (1H, m), 4.24 (2H, s), 6.83 (1H, s)
MS (TSP): 269 (M^++1)

合成例 232

3-イソプロピル-2-メルカプトメチル-5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 231 の表題化合物 228 mg (0.849 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 182 mg (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.02 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.71 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.86 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.86 (1H, s)

合成例 233

2-エトキシカルボニル-3-エチル-5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例203の表題化合物1.5g (4.77mmol) にトリフルオロ酢酸10mlを加え室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸留去後得られる残渣の塩化メチレン(20ml)溶液に、炭酸水素カリウム4.78g (47.7mmol) 水(20ml)溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。この反応溶液に無水トリフルオロ酢酸3.37ml (23.9mmol)を加え室温にて1時間攪拌後、合成例24と同様の方法で処理し1.40g (収率95%)を得た。この化合物1.35g (4.62mmol)のキシレン(10ml)溶液にオキシ塩化リン2.15ml (23.1mmol)を加え、24時間加熱還流した。反応溶液を合成例24と同様の方法にて処理後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1で溶出)にて精製し、表題の化合物210mg (収率22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.38 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.20 (1H, s)

MS (TSP): 293 (M^++1)

合成例234

3-エチル-2-ヒドロキシメチル-5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例233の表題化合物195mg (0.667mmol)を用い、合成例217と同様にして表題の化合物144mg (収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.25 (1H, brs), 2.96 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.77 (2H, s), 7.18 (1H, s)

MS (TSP): 251 (M^++1)

合成例235

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-エトキシカルボニル-4-トリフルオロメチルチアゾール

合成例 203 に記述した方法に従って合成したエチル-2-クロロ-3-ケト-4, 4, 4-トリフルオロブチレート 5.6 g (25.6 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、*t*-ブトキシカルボニルアミノメチルチオカルボキシアミド 5.85 g (30.7 mmol)、炭酸カルシウム 1.54 g (15.4 mmol) 及び臭化ナトリウム 3.16 g (30.7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した後 60°C にて 4 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチル 500 ml に溶解し飽和食塩水 300 ml で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムを用い乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をエタノール 150 ml に溶解し、モレキュラーシーブス 4A 100 cc を加え 14 時間加熱還流した。モレキュラーシーブス 4A をろ去後、エタノールを留去して得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 2.09 g (収率 23%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.48 (9H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.33 (1H, brs)

MS (TSP) : 355 (M⁺+1)

合成例 236

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチル-4-トリフルオロメチルチアゾール

合成例 235 の表題化合物 220 mg (0.621 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 235 mg (6.21 mmol) を用い、合成例 204 と同様にして表題の化合物 168 mg (収率 87%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.44 (1H, brs),

4.56 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.99 (2H, s), 5.29 (1H, brs)

MS (TSP) : 313 (M^++1)

合成例 237

5-アセチルチオメチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-トリフルオロメチルチアゾール

合成例 236 の表題化合物 160 mg (0.512 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.178 ml (1.02 mmol)、メタンスルホンクロリド 0.079 ml (1.02 mmol) 及びチオ酢酸カリウム 70.2 mg (8.52 mmol) を用い、合成例 205 と同様にして表題の化合物 149 mg (収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.38 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.53 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 5.26 (1H, brs)

MS (TSP) : 371 (M^++1)

合成例 238

5-アセチルチオメチル-2-ホルミルアミノメチル-4-トリフルオロメチルチアゾール

合成例 237 の表題化合物 2.11 g (5.70 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸留去後得られる残渣を塩化メチレン 30 ml に溶解し、炭酸水素カリウム 1.64 g 水 (30 ml) 溶液を加え 30 分間攪拌した。この反応溶液にギ酸 2.15 ml (57 mmol) 及び無水酢酸 2.69 ml (28.5 mmol) を 50°C で 1 時間攪拌して得られる混合溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウムにて中和後塩化メチレン 200 ml で抽出し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥した。塩化メチレンを留去して得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=49:1で溶出)にて精製し、表題の化合物1.51g(収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.71 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.40 (1H, brs), 8.30 (1H, s)

MS (TSP): 299 (M^++1)

合成例239

2-ホルミルアミノメチル-5-メルカプトメチル-4-トリフルオロメルチアゾール

合成例238の表題化合物100mg (0.335mmol) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液0.369ml (0.369mmol) を用い、合成例34と同様にして表題の化合物83.9mg(収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.00 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.73 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, brs), 8.30 (1H, s)

合成例240

2-エトキシカルボニル-3-エチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例203の表題化合物3.14g (10mmol) を用い、合成例43と同様にして表題の化合物1.74g(収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.29 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 8.05 (1H, s)

MS (TSP): 225 (M^++1)

合成例 241

3-エチル-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 240 の表題化合物 449 mg (2 mmol) を用い、合成例 217 と同様にして表題の化合物 307 mg (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.83 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.70 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (TSP): 179 (M^++1)

合成例 242

2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 500 mg (2.5 mmol) を用い、合成例 217 と同様にして表題の化合物 207 mg (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.68 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.92 (1H, s)

MS (TSP): 155 (M^++1)

合成例 243

2-クロロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール塩酸塩

合成例 242 の表題化合物 200 mg (1.30 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に 10% 塩酸メタノール溶液 3 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、エーテルを加え析出する沈殿物をろ取した。エーテルにて洗浄後、乾燥して得られた化合物 202 mg を無水テトラヒドロフラン 2 ml に懸濁し、塩化チオニル 0.156 ml (2.13 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。析出する結晶をろ取し、エーテルにて洗浄後乾燥し、表題の化合物 176 mg (収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 4.88 (2H, s), 7.50 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.96 (1H, s)

合成例 244

(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド塩酸塩

合成例 243 の表題化合物 170 mg (0.813 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン 213 mg (0.813 mmol) 及びヨウ化カリウム 13.5 mg (0.0813 mmol) を加え、100℃にて5時間攪拌した。析出する沈殿物をろ取し N, N-ジメチルホルムアミド及びエーテルで洗浄後乾燥し、表題の化合物 205 mg (収率 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 5.07 (2H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.60-7.98 (16H, m), 8.59 (1H, s)

合成例 245

2-エトキシカルボニル-3-エチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 203 の表題化合物 7.0 g (22.3 mmol) を用い、合成例 24 と同様にして表題の化合物 4.79 g (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.77 (3H, s), 3.36 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.35 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.89 (1H, s)
MS (TSP): 239 (M^++1)

合成例 246

3-エチル-2-ヒドロキシメチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾ

ニル

合成例 245 の表題化合物 3.0 g (12.6 mmol) を用い、合成例 217 と同様にして表題の化合物 1.75 g (収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.71 (1H, brs), 2.87 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.82 (1H, s)

MS (TSP): 197 (M^++1)

合成例 247

2-クロロメチル-3-エチル-5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール
塩酸塩

合成例 246 の表題化合物 500 mg (2.55 mmol) を用い、合成例 243 と同様にして表題の化合物 521 mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.90 (3H, s), 3.06 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 5.09 (2H, s), 7.67 (1H, s)

合成例 248

3-エチル-5-メチル(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)メチ
ルトリフェニルホスホニウムクロリド塩酸塩

合成例 247 の表題化合物 85 mg (0.338 mmol) を用い、合成例 244 と同様にして表題の化合物 122 mg (収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.76 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.64 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.89 (3H, s), 5.45 (2H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.79–8.00 (15H, m)

合成例 249

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-エトキシカルボニル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 500 mg (2.38 mmol) を用い、合成例 217 と同様にして表題の化合物 365 g (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.83 (1H, s)

MS (TSP) : 169 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 250

2-クロロメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール塩酸塩

合成例 249 の表題化合物 800 mg (4.76 mmol) を用い、合成例 243 と同様にして表題の化合物 823 mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.77 (1H, s), 9.68 (1H, s)

合成例 251

3-メチル(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウムクロリド塩酸塩

合成例 250 の表題化合物 110 mg (0.493 mmol) を用い、合成例 244 と同様にして表題の化合物 158 mg (収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.86 (3H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 4.91 (2H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.68–7.96 (15H, m), 8.49 (1H, s)

合成例 252

3-エチル-2-ホルミル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 246 の表題化合物 1.02 g (5.2 mmol) 及び活性二酸化マンガ
ン 5 g を用い、合成例 20 と同様にして表題の化合物 877 mg (収率 87%)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.7
8 (3H, s), 3.29 (2H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.93 (1H, s)
MS (TSP): 195 (M^++1)

合成例 253

メチル-(E)-3-(3-エチル-5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-プロペノエート

実施例 252 の表題化合物 582 mg (3 mmol) 及びトリフェニルホスホラ
ニリデン酢酸メチル 1.5 g (4.49 mmol) を用い、合成例 39 と同様
にして表題の化合物を (Z) 体との混合物 (E:Z=4:1) として得た。これに
ジエチルエーテルを加え結晶化することにより、(E) 体 500 mg (収率 6
7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.7
6 (3H, s), 3.05 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.81 (3H, s),
6.03 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.74 (1
H, d, $J=15.4\text{ Hz}$)
MS (FAB^+): 251 (M^++1)

合成例 254

(E)-3-(3-エチル-5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-
イル)-2-プロペン-1-オール

合成例 253 の表題化合物 500 mg (2 mmol) 及び 0.96 M ジイソブチ
ルアルミニウムヒドリド 8.25 ml (7.92 mmol) を用い、合成例 54 と
同様にして表題の化合物 444 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.62 (3H, s), 2.96 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.11–4.13 (2H, m), 4.98 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 5.90 (1H, dt, $J=4.8$ and 15.4 Hz), 6.79 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.83 (1H, s)

MS (FAB^+): 223 (M^++1)

合成例 255

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-3-エチルイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例 241 の表題化合物 222 mg (1.22 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド 276 mg (1.83 mmol) 及び N, N-ジメチルアミノピリジン 15 mg (0.12 mmol) を加えた後、氷冷下、トリエチルアミン 0.34 ml (2.44 mmol) を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 塩化メチレン = 1:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 361 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.70 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (TSP): 297 (M^++1)

合成例 256

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-3-エチル-7-ヨードイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例 255 の表題化合物 240 mg (0.81 mmol) 及び N-ヨードスク

シンイミド183mg (0.81mmol) を用い、合成例77と同様にして表題の化合物211mg (収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.75 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.69 (2H, s), 7.82 (1H, s)

MS (TSP): 423 (M^++1)

合成例257

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-3-エチル-7-メチルチオイミダゾ
[5,1-*b*]チアゾール

合成例256の表題化合物205mg (0.49mmol)、0.96Mエチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液0.61ml (0.59mmol) 及びメチルメタンチオールスルホネート0.08ml (0.78mmol) を用い、合成例78と同様にして表題の化合物134mg (収率75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.75 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.67 (2H, s), 7.84 (1H, s)

MS (TSP): 343 (M^++1)

合成例258

3-エチル-2-ヒドロキシメチル-7-メチルチオイミダゾ[5,1-*b*]チ
アゾール

合成例257の表題化合物62mg (0.18mmol) 及び1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液0.22ml (0.22mmol) を用い、合成例79と同様にして表題の化合物40mg (収率97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.3

7 (3H, s), 2.78 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.74 (2H, s),
7.83 (1H, s)

合成例 259

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-7-クロロ-3-エチルイミダゾ[5,
1-*b*]チアゾール

合成例 255 の表題化合物 102 mg (0.34 mmol) 及び *N*-クロロスク
シンイミド 47 mg (0.34 mmol) を用い、合成例 74 と同様にして表題
の化合物 49 mg (収率 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.94 (9H, s),
1.28 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.7$ Hz),
4.70 (2H, s), 7.73 (1H, s)

MS (TSP): 331 (M^++1)

合成例 260

7-クロロ-3-エチル-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾ
ール

合成例 259 の表題化合物 49 mg (0.15 mmol) 及び 1.0M テトラブ
チルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.8 ml (0.8 mmol
1) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 29 mg (収率 91%) を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.7
8 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.87-4.05 (1H, brs), 4.
70 (2H, s), 7.69 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 217 (M^++1)

合成例 261

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-3-エチル-5-メチルイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例246の表題化合物392mg (2mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド603mg (4mmol)、N,N-ジメチルアミノピリジン74mg (0.6mmol) 及びトリエチルアミン0.7ml (5mmol) を用い、合成例255と同様にして表題の化合物561mg (収率91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.69 (3H, s), 2.83 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.86 (1H, s)

合成例262

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-3-エチル-7-ヨード-5-メチルイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例261の表題化合物310mg (1mmol) 及びN-ヨードスクシンイミド270mg (1.2mmol) を用い、合成例77と同様にして表題の化合物436mg (収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.70 (3H, s), 2.79 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.66 (2H, s)

MS (TSP): 437 (M^++1)

合成例263

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-3-エチル-5-メチル-7-メチルチオイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例262の表題化合物142mg (0.33mmol)、0.96Mエチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液0.41ml (0.39mmol) 及びメチルメタンチオールスルホネート0.05ml (0.49mmol) を用

い、合成例78と同様にして表題の化合物66mg(収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.78 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.63 (2H, s)

MS (TSP): 357 (M^++1)

合成例264

3-エチル-2-ヒドロキシメチル-5-メチル-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例263の表題化合物66mg (0.19mmol) 及び1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液0.23ml (0.23mmol) を用い、合成例79と同様にして表題の化合物40mg(収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.78 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.49 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 5.60 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$)

合成例265

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-7-クロロ-3-エチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例261の表題化合物100mg (0.32mmol) 及びN-クロロスクシンイミド52mg (0.39mmol) を用い、合成例74と同様にして表題の化合物100mg(収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.80 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.65 (2H, s)

MS (TSP) : 345 ($M^+ + 1$)

合成例 266

7-クロロ-3-エチル-2-ヒドロキシメチル-5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 265 の表題化合物 100 mg (0.29 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.35 ml (0.35 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 59 mg (収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.59 (3H, s), 2.84 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.52 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 5.67 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$)

MS (EI) : 230 (M^+)

合成例 267

2-ベンゾイルオキシメチル-5-ヨード-7-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 195 の表題化合物 206 mg (0.76 mmol) 及び N-ヨードスクシンイミド 205 mg (0.91 mmol) を用い、合成例 77 と同様にして表題の化合物 301 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.44–8.07 (5H, m)

MS (TSP) : 399 ($M^+ + 1$)

合成例 268

2-ヒドロキシメチル-5-ヨード-7-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

合成例 267 の表題化合物 51 mg (0.13 mmol) 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.15 ml (0.15 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 30 mg (収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 5.65 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.56 (1H, s)

MS (TSP): 295 (M^++1)

合成例 269

2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-7-メチルイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例 196 の表題化合物 123 mg (0.73 mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド 133 mg (0.88 mmol) 及びイミダゾール 75 mg (1.10 mmol) を用い、合成例 76 と同様にして表題の化合物 191 mg (収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.33 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (TSP): 283 (M^++1)

合成例 270

5-ブロモ-2-*t*-ブチルジメチルシロキシメチル-7-メチルイミダゾ[5,1-*b*]チアゾール

合成例 269 の表題化合物 191 mg (0.68 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (3 ml) 溶液に *N*-ブロモスクシンイミド 133 mg (0.75 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 9:1 で溶出)

にて精製し、表題の化合物 151 mg (収率 62%) を得た。

7-ヨード体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.71 (2H, s), 7.09 (1H, s)

MS (TSP): 361 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 271

2-tert-ブチルジメチルシロキシメチル-5-シアノ-7-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 270 の表題化合物 151 mg (0.42 mmol)、0.96 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 0.53 ml (0.51 mmol) 及び p-トルエンスルホニルシアニド 114 mg (0.63 mmol) を用い、合成例 90 と同様にして表題の化合物 73 mg (収率 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.95 (9H, s), 2.38 (3H, s), 4.79 (2H, s), 7.50 (1H, s)

MS (TSP): 308 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 272

5-シアノ-2-ヒドロキシメチル-7-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 271 の表題化合物 73 mg (0.29 mmol) 及び 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液 0.29 ml (0.29 mmol) を用い、合成例 79 と同様にして表題の化合物 42 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.31 (3H, s), 4.62 (2H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 5.87 (1H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$)

MS (FAB^+): 194 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 273

2-ベンゾイルオキシメチル-5-ブロモ-7-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 195 の表題化合物 75 mg (0.28 mmol) 及び N-ブロモスクシンイミド 59 mg (0.33 mmol) を用い、合成例 270 と同様にして表題の化合物 47 mg (収率 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.34 (1H, s), 7.43–8.07 (5H, m)

MS (FAB^+): 351 ($\text{M}^+ + 1$)

合成例 274

5-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-7-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

合成例 273 の表題化合物 47 mg (0.13 mmol) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.16 ml (0.16 mmol) を用い、合成例 34 と同様にして表題の化合物 27 mg (収率 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.21 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.68 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.63 (1H, s)

MS (FAB^+): 247 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 1

(2RS, 3SR)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 1A) 及び (2RS, 3RS)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

ール (実施例化合物 1 B)(i) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-3-イル) エタノン

ジイソプロピルアミン 1.86 ml (14.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にアルゴン気流下 -78°C にて 1.58 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 9 ml (14.2 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。この溶液に -78°C にて 3-エトキシカルボニルメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール 2.98 g (14.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 2,4-ジフルオロフェニルベンゾイルクロリド 1.74 ml (14.2 mmol) を -78°C にて滴下した。30 分間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.88 g (収率 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.19-4.48 (3H, m), 6.25 (1H, s), 6.68-6.77 (1H, m), 6.80-6.89 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.29-7.39 (1H, m), 7.84 (1H, s)

(ii) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-3-イル) エタノン

実施例 1 (i) の表題化合物 1.88 g (5.38 mmol) のジメチルスルホキシド (20 ml) 溶液に水 0.29 ml (16.1 mmol) 及び塩化ナトリウム 377 mg (6.45 mmol) を添加した。140°C で 10 分間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.28 g (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.41 (2H, s), 6.78 (1H, s),
6.92–7.06 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.96 (1H, s),
7.98–8.06 (1H, m)

MS (TSP): 279 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(イミダゾ[5,1-b]
チアゾール-3-イル)-1-プロパノン

実施例1 (ii) の表題化合物 278 mg (1 mmol)、ヨードメタン 0.16 ml (2.5 mmol) 及び硫酸水素テトラノルマルブチルアンモニウム 340 mg (1 mmol) のクロロホルム (2 ml) 溶液に氷冷下、水酸化ナトリウム 80 mg (2 mmol) の水 (2 ml) 溶液を滴下した。混合物を室温で2時間激しく攪拌した後、塩化メチレン及び水で希釈した。水層と有機層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1で溶出) にて精製し、表題の化合物 227 mg (収率78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.81 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.62 (1H, s), 6.82–7.02 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.89–7.97 (1H, m), 7.92 (1H, s)

MS (TSP): 293 ($\text{M}^+ + 1$)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[1-(イミダゾ[5,1-b]
チアゾール-3-イル)エチル]オキシラン

実施例1 (iii) の表題化合物 214 mg (0.73 mmol) 及びプロモクロロメタン 0.07 ml (1.1 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン気流下-78°Cにて1.58 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 0.46 ml (0.8 mmol) を滴下し、同温で15分間、室温で18時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣は精製することな

く次の反応に用いた。

(v) (2RS, 3SR) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物1A) 及び (2RS, 3RS) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物1B)

水素化ナトリウム30mg (0.74mmol)の無水ジメチルホルムアミド(2ml)懸濁液に氷冷下、1H-1, 2, 4-トリアゾール61mg (0.89mmol)を添加した。室温で30分間攪拌後、実施例1(iv)の粗生成物の無水ジメチルホルムアミド(1ml)溶液を室温にて滴下した。60℃で2時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1で溶出)にて精製し、表題の化合物143mg (収率52%)を混合物(実施例化合物1A:実施例化合物1B=1:10)として得た。これはODS逆相カラムを用いて分離した。

実施例化合物1A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.68 (1H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 5.38 (1H, s), 6.78-6.86 (2H, m), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.44-7.55 (1H, m), 7.77 (2H, s), 8.34 (1H, s)

MS (TSP): 376 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例化合物1B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (3H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.72 (1H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.69 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 5.41 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.49-6.70 (2H, m), 6.95 (1

H, s), 7.10–7.20 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.11 (1H, s)

MS (TSP) : 376 (M⁺+1)

実施例 2

(2RS, 3SR)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物 2A) 及び (2RS, 3RS)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物 2B) (A法)

(i) 1–(2,4–ジフルオロフェニル)–2–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–7–イル)–2–フェニルスルホニルエタノン

ジイソプロピルアミン 4.1 g (0.31 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液にアルゴン気流下–78℃にて 1.58 M n–ブチルリチウムヘキサン溶液 0.2 ml (0.31 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。この溶液に–78℃にて合成例 3 の化合物 86 mg の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下し、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 2,4–ジフルオロフェニルベンゾイルクロリド 3.8 g (0.31 mmol) を–78℃にて滴下した。1 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：塩化メチレン = 1 : 2 で溶出) にて精製し、表題の化合物 43 mg (収率 33%) を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 6.33 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.87 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.84–7.02 (2H, m), 7.37–7.63 (6H, m), 7.92 (1H, s), 7.97–8.05 (1H, m)

MS (TSP) : 419 ($M^+ + 1$)

(ii) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル) エタノン

0.1Mサマリウムヨードテトラヒドロフラン溶液44ml (4.4mmol) にヘキサメチルホスホールアミド2mlを加え、室温で10分間攪拌した。その後、実施例2(i)の表題化合物460mg (1.1mmol)を無水テトラヒドロフラン:ヘキサメチルホスホールアミド=5:2混合溶媒に溶かしたものを一気に加えた。室温で30分間攪拌後、水を加え、反応を終了させた。酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:塩化メチレン=1:1で溶出)にて精製し、表題の化合物390mg(収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.48 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.82-7.00 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 7.98-8.06 (1H, m)

MS (TSP) : 279 ($M^+ + 1$)

(iii) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-プロパノン

実施例2(ii)の表題化合物390mg (1.4mmol)、ヨードメタン0.22ml (3.5mmol)、硫酸水素テトラノルマルブチルアンモニウム477mg (1.4mmol)及び水酸化ナトリウム113mg (2.81mmol)を用い、実施例1(iii)と同様にして表題の化合物356mg(収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 4.86 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.80-6.90 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.87-7.98 (1H, m), 7.91 (1H, s)

MS (TSP) : 293 ($M^+ + 1$)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[1-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)エチル]オキシラン

実施例2 (iii) の表題化合物 238 mg (0.82 mmol)、プロモクロロメタン 64 ml (0.98 mmol) 及び 1.47 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 0.61 ml (0.9 mmol) を用い、実施例1 (iv) と同様にして表題の化合物 131 mg を粗生成物として得た。

(v) (2RS, 3SR)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 2A) 及び (2RS, 3RS)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 2B)

水素化ナトリウム 43 mg (1.07 mmol)、1H-1,2,4-トリアゾール 89 mg (1.28 mmol) 及び実施例2 (iv) の粗生成物を用いて実施例1 (v) と同様にして反応を行い、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 1) にて精製し、実施例化合物 2A 32 mg (収率 9%) 及び実施例化合物 2B 48 mg (収率 13%) をそれぞれ得た。

実施例化合物 2A : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.66 (1H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.21 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 4.85 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 5.81 (1H, s), 6.73-6.82 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 7.44-7.52 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.01 (1H, s)

MS (TSP) : 376 ($M^+ + 1$)

実施例化合物 2B : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.72 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.66 (1H, d, $J =$

14.0 Hz), 4.97 (1H, d, J=14.0 Hz), 5.95 (1H, s), 6.47-6.63 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.10-7.18 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.05 (1H, s)

MS (TSP) : 376 (M⁺+1)

実施例3

(2RS, 3SR) - 3 - (5-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

実施例化合物2A 22mg (0.06mmol) の1, 2-ジクロロエタン (1ml) 溶液に氷冷下、N-クロロスクシンイミド16mg (0.12mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物17mg (収率70%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08 (3H, d, J=7.1 Hz), 3.62 (1H, q, J=7.1 Hz), 4.25 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.92 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.23 (1H, s), 6.73-6.82 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.30 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, s)

MS (TSP) : 410 (M⁺+1)

実施例4

(2RS, 3SR) - 3 - (5-プロモイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

リアゾール-1-イル)-2-ブタノール

実施例化合物 2A 190mg (0.51mmol) の1, 2-ジクロロエタン (4ml) 溶液に氷冷下、N-ブロモスクシンイミド180mg (1.01mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 65mg (収率28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.65 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.25 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 5.24 (1H, s), 6.72-6.80 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.42-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, s)

MS (TSP): 456 (M^++1)

実施例 5

(2RS, 3RS)-3-(5-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

実施例化合物 2B 20mg (0.05mmol) 及びN-クロロスクシンイミド8mg (0.06mmol) を用い、実施例3と同様にして表題の化合物15mg (収率69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.63 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 5.40 (1H, s), 6.53-6.63 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.18-7.26 (1H, m), 7.68 (1H,

s), 8.03 (1H, s)

MS (TSP) : 410 ($M^+ + 1$)

実施例 6

(2RS, 3RS) - 3 - (5-プロモイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

実施例化合物 2B 33.4 mg (0.89 mmol) 及び N-プロモスクシンイミド 238 mg (1.34 mmol) を用い、実施例 4 と同様にして表題の化合物 136 mg (収率 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.66 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 5.44 (1H, s), 6.52-6.62 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.18-7.26 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, s)

MS (TSP) : 456 ($M^+ + 1$)

実施例 7

(2RS, 3SR) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物 2A) 及び (2RS, 3RS) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物 2B) (B法)

(i) 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1-エタノール

金属マグネシウム 43 mg (1.75 mmol) 及び触媒量のヨウ素の無水ジエチルエーテル (1 ml) 懸濁液に水温下ゆっくりと 2,4-ジフルオロベンジルブロミド 0.24 ml (1.88 mmol) を滴下した。得られた溶液を 30 分間攪拌後、合成例 1 の化合物 95 mg (0.63 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン気流下 -78°C にて滴下した。 -20°C で 2 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 122 mg (収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (1H, dd, $J=8.3$ and 14.0 Hz), 3.29 (1H, dd, $J=4.7$ and 14.0 Hz), 3.38–3.61 (1H, brs), 5.09 (1H, dd, $J=4.7$ and 8.3 Hz), 6.70–6.80 (3H, m), 7.11–7.22 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.89 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 281 (M^++1)

(i i) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル) エタノン

実施例 7 (i) の表題化合物 3.3 g (11.8 mmol) の塩化メチレン (165 ml) 溶液に活性二酸化マンガン 16.5 g を添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、不溶物をセライトを用いて濾過した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:塩化メチレン=1:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 2.2 g (収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.40 (2H, s), 6.78–6.89 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.24–7.36 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.04 (1H, s)

MS (EI): 278 (M^+)

(i i i) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(イミダゾ[5,1-b]

チアゾール-7-イル) プロブ-2-エン-1-オン

実施例7 (ii) の表題化合物 2 g (7.19 mmol) の無水酢酸 12 ml (127 mmol) 懸濁液に室温にて N, N, N', N' - テトラメチルジアミノメタン 2 ml (14.7 mmol) を添加し、50°C で 8 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を用いて中和した後、水層と有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 塩化メチレン = 1: 4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.64 g (収率 79%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.23 (1H, s), 6.77-6.93 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.32-7.40 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.03 (1H, s)

MS (TSP): 291 (M⁺+1)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)カルボニル]オキシラン

実施例7 (iii) の表題化合物 1.64 g (5.66 mmol) のトルエン (30 ml) 懸濁液に室温にて 5.0-6.0 M t-ブチルヒドロペルオキシドデカン溶液 1.24 ml 及び 40% 水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液 (0.57 mmol) を順次加え、室温で 4 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 塩化メチレン = 1: 4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.54 g (収率 89%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.30 (1H, d, J=5.8 Hz), 4.07 (1H, d, J=5.8 Hz), 6.79-6.94 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.51-7.59 (2H, m), 7.98 (1H, s)

MS (TSP): 307 (M⁺+1)

(v) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)エテニル]オキシラン

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 4.9 g (13.7 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液にアルゴン気流下 -78°C にて 1.55 M n-ブチルリチウムヘキサノール溶液 7.4 ml (12.8 mmol) を滴下した。同温で 15 分間攪拌後、氷温まで温度を上げ、実施例 7 (iv) の表題化合物 1.4 g (4.58 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下した。室温で 6 時間攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:塩化メチレン=1:4 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.14 g (収率 82%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.29 (1H, d, J=5.3 Hz), 3.32 (1H, d, J=5.3 Hz), 5.39 (1H, s), 5.74 (1H, s), 6.72-6.83 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.57-7.65 (1H, m), 7.95 (1H, s)

MS (TSP): 305 (M⁺+1)

(vi) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-ブテン-2-オール

実施例 7 (v) の表題化合物 1.09 g (3.32 mmol)、無水炭酸カリウム 689 mg (4.98 mmol) 及び 1H-1,2,4-トリアゾール 344 mg (4.98 mmol) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を 50°C で 24 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=9:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 1.23 g (収率 99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.01 (1H, d, J=14.0 Hz), 5.

0.8 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.31 (1H, s), 5.43 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.68–6.74 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.53–7.62 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.27 (1H, s)

MS (TSP) : 374 (M^++1)

(vii) (2RS, 3SR)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物2A) 及び (2RS, 3RS)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物2B)

実施例7 (vi) の表題化合物 1.45 g (3.9 mmol) の無水トルエン (50 ml) 溶液に p–トルエンスルホンヒドラジド 3.6 g (19.5 mmol) を添加し、3時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈後、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=9：1で溶出) にて精製し、実施例化合物2A 485 mg (収率33%) 及び実施例化合物2B 334 mg (収率23%) をそれぞれ得た。

実施例8

(2RS, 3SR)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(5–メチルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物8A) 及び (2RS, 3RS)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(5–メチルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物8B)

(i) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-エタノール

合成例4の化合物3.32g (20mmol)、2,4-ジフルオロベンジルブロミド7.44ml (40mmol) 及び金属マグネシウム923mg (38mmol)を用い、実施例7(i)と同様にして表題の化合物4.4g (収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 2.60-2.72 (1H, brs), 3.09 (1H, dd, $J=8.8$ and 14.0Hz), 3.28 (1H, dd, $J=4.3$ and 14.0Hz), 5.04 (1H, dd, $J=4.3$ and 8.8Hz), 6.70-6.83 (3H, m), 7.16-7.25 (2H, m)

MS (TSP): 295 (M^++1)

(ii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル) エタノン

実施例8(i)の表題化合物4.4g (15mmol) 及び活性二酸化マンガン22gを用い、実施例7(ii)と同様にして表題の化合物2.5g (収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.65 (3H, s), 4.36 (2H, s), 6.77-6.89 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 7.24-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$)

MS (TSP): 293 (M^++1)

(iii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル) プロブ-2-エン-1-オン

実施例8(ii)の表題化合物2.45g (8.39mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン2ml (16.8mmol) 及び無水酢酸16ml (168mmol)を用い、実施例7(iii)と同様にして表題の化合物2.17g (収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 6.28 (1H, s), 6.77–6.91 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.31–7.39 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$)

MS (TSP): 305 (M^++1)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)カルボニル]オキシラン

実施例8 (iii) の表題化合物 2.17 g (7.14 mmol)、5.0–6.0 M *n*-ブチルヒドロペルオキシドデカン溶液 1.57 ml 及び 40% 水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液 0.3 ml (0.71 mmol) を用い、実施例7 (iv) と同様にして表題の化合物 1.84 g (収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 3.30 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.78–6.93 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.49–7.57 (1H, m)

MS (TSP): 321 (M^++1)

(v) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)エテニル]オキシラン

実施例8 (iv) の表題化合物 32 mg (0.1 mmol)、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 54 mg (0.15 mmol) 及び 1.59 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 80 μl (0.12 mmol) を用い、実施例7 (v) と同様にして表題の化合物 24 mg (収率 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 3.27 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.32 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 5.27 (1H, s), 5.80 (1H, s), 6.72–6.83 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.55–7.62 (1H, m)

MS (TSP): 319 (M^++1)

(v i) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-ブテン-2-オール

実施例8 (v) の表題化合物 119 mg (0.37 mmol)、無水炭酸カリウム 78 mg (0.56 mmol) 及び 1H-1,2,4-トリアゾール 39 mg (0.56 mmol) 用い、実施例7 (v i) と同様にして表題の化合物 113 mg (収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.24 (1H, s), 5.34 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.68-6.77 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.55-7.64 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.29 (1H, s)

MS (TSP): 388 (M^++1)

(v i i) (2RS,3SR)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物8A) 及び (2RS,3RS)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物8B)

実施例8 (v i) の表題化合物 110 mg (0.28 mmol) 及び p-トルエンスルホニルヒドラジド 265 mg (1.42 mmol) を用い、実施例7 (v i i) と同様にして実施例化合物 8A 44 mg (収率 40%) 及び実施例化合物 8B 30 mg (収率 27%) をそれぞれ得た。

実施例化合物 8A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.59 (3H, s), 3.60 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.24 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 6.00 (1H, s), 6.72-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, d,

$J=4.2\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.46–7.53 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (TSP) : 390 (M^++1)

実施例化合物 8B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 3.64 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 4.94 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 6.22 (1H, s), 6.47–6.61 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.12–7.20 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.07 (1H, s)

MS (TSP) : 390 (M^++1)

実施例 9

(2RS, 3SR)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(2–メチルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物 9A) 及び (2RS, 3RS)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(2–メチルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物 9B)

(i) 2–(2,4–ジフルオロフェニル)–1–(2–メチルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–エタノール

合成例 5 の化合物 573mg (3.49mmol)、2,4–ジフルオロベンジ
ルプロミド 1.3ml (6.99mmol) 及び金属マグネシウム 161mg (6.
64mmol) を用い、実施例 7 (i) と同様にして表題の化合物 791mg (収
率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 3.05 (1H, dd, $J=8.3$ and 14.0 Hz), 3.23 (1H, dd, $J=4.7$ and 14.0 Hz), 5.02 (1H, dd, $J=4.7$ and 8.3 Hz),

4.33-4.57 (1H, brs), 6.68-6.76 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.11-7.19 (1H, m), 7.68 (1H, s)

MS (TSP) : 295 ($M^+ + 1$)

(ii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)エタノン

実施例9 (i) の表題化合物 791 mg (2.69 mmol) 及び活性二酸化マンガ 3.96 g を用い、実施例7 (ii) と同様にして表題の化合物 440 mg (収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.90 (1H, s)

MS (TSP) : 293 ($M^+ + 1$)

(iii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)プロプ-2-エン-1-オン

実施例9 (ii) の表題化合物 375 mg (1.28 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン 0.35 ml (2.57 mmol) 及び無水酢酸 2.5 ml (25.7 mmol) を用い、実施例7 (iii) と同様にして表題の化合物 312 mg (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 6.21 (1H, s), 6.77-6.92 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.31-7.40 (1H, m), 7.89 (1H, s)

MS (TSP) : 305 ($M^+ + 1$)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(2-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)カルボニル]オキシラン

実施例9 (iii) の表題化合物 312 mg (1.03 mmol)、5.0-6.0 M t-ブチルヒドロペルオキシドデカン溶液 0.23 ml 及び 40% 水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液 50 ml (0.1 mmol) を用い、実

実施例 7 (iv) と同様にして表題の化合物 224 mg (収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 3.29 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.78–6.93 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.50–7.58 (1H, m), 7.85 (1H, s)

MS (TSP): 321 (M^++1)

(v) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-((2-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)エテニル)オキシラン

実施例 9 (iv) の表題化合物 187 mg (0.58 mmol)、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 627 mg (1.75 mmol) 及び 1.59 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 1.03 ml (1.64 mmol) を用い、実施例 7 (v) と同様にして表題の化合物 185 mg (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 3.30 (2H, s), 5.37 (1H, s), 5.71 (1H, s), 6.72–6.83 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.57–7.65 (1H, m), 7.82 (1H, s)

MS (FAB^+): 319 (M^++1)

(vi) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-ブテン-2-オール

実施例 9 (v) の表題化合物 185 mg (0.58 mmol)、無水炭酸カリウム 121 mg (0.87 mmol) 及び 1H-1,2,4-トリアゾール 61 mg (0.87 mmol) を用い、実施例 7 (vi) と同様にして表題の化合物 212 mg (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 5.00 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.25 (1H, s), 5.40 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.68–6.76 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.53–7.61 (1H, m), 7.72 (1H, s),

7. 78 (1H, s), 7. 82 (1H, s), 8. 26 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 388 (M⁺+1)

(vii) (2RS, 3SR) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物9A) 及び (2RS, 3RS) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物9B)

実施例9 (vi) の表題化合物 224 mg (0. 58 mmol) 及び p-トルエンスルホニルヒドラジド 542 mg (2. 91 mmol) を用い、実施例7 (vii) と同様にして実施例化合物9A 64 mg (収率28%) 及び実施例化合物9B 42 mg (収率19%) をそれぞれ得た。

実施例化合物9A : ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 09 (3H, d, J=7. 1Hz), 2. 38 (3H, s), 3. 62 (1H, q, J=7. 1Hz), 4. 19 (1H, d, J=14. 1Hz), 4. 83 (1H, d, J=14. 1Hz), 5. 88 (1H, s), 6. 71-6. 81 (2H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 43-7. 52 (1H, m), 7. 65 (1H, s), 7. 88 (1H, s), 7. 89 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 390 (M⁺+1)

実施例化合物9B : ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 51 (3H, d, J=6. 9Hz), 2. 27 (3H, s), 3. 68 (1H, q, J=6. 9Hz), 4. 65 (1H, d, J=14. 0Hz), 4. 94 (1H, d, J=14. 0Hz), 6. 08 (1H, s), 6. 46-6. 65 (2H, m), 6. 95 (1H, s), 7. 12-7. 17 (1H, m), 7. 64 (1H, s), 7. 67 (1H, s), 8. 06 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 390 (M⁺+1)

実施例 10

(2RS, 3SR) - 3 - (5-クロロ-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

実施例化合物 9A 21mg (0.06mmol) 及び N-クロロスクシンイミド 15mg (0.12mmol) を用い、実施例 3 と同様にして表題の化合物 18mg (収率 79%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (3H, d, J=7.1Hz), 2.40 (3H, s), 3.58 (1H, q, J=7.1Hz), 4.25 (1H, d, J=14.3Hz), 4.91 (1H, d, J=14.3Hz), 5.25 (1H, s), 6.72-6.82 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.44-7.50 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.85 (1H, s)
MS (TSP): 424 (M⁺+1)

実施例 11

(2RS, 3SR) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-2-イル) - 3 - (5-トリフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物 11A) 及び
(2RS, 3RS) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 3 - (5-トリフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物 11B)

(i) 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (5-トリフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1-エタノール

合成例 7 の化合物 2.2g (10mmol)、2, 4-ジフルオロベンジルプロミド 3.7ml (20mmol) 及び金属マグネシウム 461mg (19mmol) を用い、実施例 7 (i) と同様にして表題の化合物 3g (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34–2.37 (1H, m), 3.08 (1H, dd, $J=8.1$ and 14.2 Hz), 3.36 (1H, dd, $J=4.2$ and 14.2 Hz), 5.12–5.18 (1H, m), 6.77–6.83 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.14–7.22 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

MS (TSP): 349 (M^++1)

(ii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)エタノン

実施例11(i)の表題化合物2.8g (8.05mmol)及び活性二酸化マンガンを14gを用い、実施例7(ii)と同様にして表題の化合物1.47g (収率53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.42 (2H, s), 6.79–6.92 (2H, m), 7.22–7.33 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (FAB $^+$): 347 (M^++1)

(iii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)プロプ-2-エン-1-オン

実施例11(ii)の表題化合物1.1g (3.18mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン0.90ml (6.36mmol)及び無水酢酸6ml (63.6mmol)を用い、実施例7(iii)と同様にして表題の化合物641mg (収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.33 (1H, s), 6.79–6.94 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.26–7.39 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (EI): 358 (M^+)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)カルボニル]オキシラン

実施例 11 (iii) の表題化合物 641 mg (1.78 mmol)、5.0–6.0 M t-ブチルヒドロペルオキシドデカン溶液 0.43 ml 及び 40% 水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液 80 ml (0.18 mmol) を用い、実施例 7 (iv) と同様にして表題の化合物 572 mg (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.30 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 4.13 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 6.80–6.95 (2H, m), 7.28 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.51–7.58 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (EI): 374 (M^+)

(v) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)エテニル]オキシラン

実施例 11 (iv) の表題化合物 535 mg (1.43 mmol)、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 1.02 g (2.86 mmol) 及び 1.59 M n-ブチルリチウムヘキササン溶液 1.6 ml (2.57 mmol) を用い、実施例 7 (v) と同様にして表題の化合物 406 mg (収率 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.27 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.29 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 5.46 (1H, s), 5.83 (1H, s), 6.74–6.86 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.53–7.63 (2H, m)

MS (TSP): 373 (M^++1)

(vi) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-(5-トリフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-3-ブテン-2-オール

実施例 11 (v) の表題化合物 400 mg (1.08 mmol)、無水炭酸カリウム 223 mg (1.61 mmol) 及び 1H-1,2,4-トリアゾール 112 mg (1.61 mmol) を用い、実施例 7 (vi) と同様にして表題の化合物

424 mg (収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.00 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.22–5.53 (2H, m), 6.68–6.79 (3H, m), 7.12 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.51–7.59 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.20 (1H, s),

MS (TSP): 442 (M^++1)

(vii) (2RS, 3SR)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1,2,4–トリアゾール–2–イル)–3–(5–トリフルオロメチルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–2–ブタノール (実施例化合物11A) 及び (2RS, 3RS)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1,2,4–トリアゾール–1–イル)–3–(5–トリフルオロメチルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–2–ブタノール (実施例化合物11B)

実施例11 (vi) の表題化合物414 mg (0.94 mmol) 及びp–トルエンスルホンヒドラジド845 mg (4.69 mmol) を用い、実施例7 (vii) と同様にして実施例化合物11A 163 mg (収率39%) 及び実施例化合物11B 135 mg (収率33%) をそれぞれ得た。

実施例化合物11A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.74 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.18 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.24 (1H, s), 6.74–6.81 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.43–7.51 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (TSP): 444 (M^++1)

実施例化合物11B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.71 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.67 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.45 (1

H, s), 6.52-6.62 (2H, m), 6.93 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.71 (1H, s), 8.03 (1H, s)
 MS (TSP) : 444 (M⁺+1)

実施例 12

(2RS, 3SR) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物 12A) 及び (2RS, 3RS) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物 12B)

(i) 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1-エタノール

合成例 8 の化合物 2.37 g (12 mmol)、2, 4-ジフルオロベンジルプロミド 4.47 ml (24 mmol) 及び金属マグネシウム 554 mg (22.8 mmol) を用い、実施例 7 (i) と同様にして表題の化合物 2.34 g (収率 60%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (1H, d, J=5.0 Hz), 2.49 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J=8.5 and 14.1 Hz), 3.31 (1H, dd, J=4.6 and 14.1 Hz), 5.06-5.12 (1H, m), 6.75-6.83 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=4.1 Hz)

MS (TSP) : 327 (M⁺+1)

(ii) 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) エタノール

実施例 12 (i) の表題化合物 2.34 g (7.18 mmol) 及び活性二酸化

マンガン 11.5 g を用い、実施例 7 (ii) と同様にして表題の化合物 1.07 g (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.79–6.88 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.25–7.33 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$),
MS (TSP): 325 (M^++1)

(iii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)プロプ-2-エン-1-オン

実施例 12 (ii) の表題化合物 1.07 g (3.3 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン 0.9 ml (6.6 mmol) 及び無水酢酸 6.3 ml (66 mmol) を用い、実施例 7 (iii) と同様にして表題の化合物 888 mg (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 6.22 (1H, s), 6.78–6.92 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.30–7.38 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (FAB $^+$): 337 (M^++1)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)カルボニル]オキシラン

実施例 12 (iii) の表題化合物 888 mg (2.64 mmol)、5.0–6.0 M t-ブチルヒドロペルオキシドデカン溶液 0.64 ml 及び 40% 水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液 0.12 ml (0.26 mmol) を用い、実施例 7 (iv) と同様にして表題の化合物 782 mg (収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 3.27 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.78–6.93 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d,

$J=4.1\text{ Hz}$), 7.52–7.59 (1H, m)

MS (FAB⁺) : 353 (M⁺+1)

(v) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(5-メチルチオイミダゾ
[5,1-b]チアゾール-7-イル)エテニル]オキシラン

実施例12 (iv) の表題化合物44mg (0.13mmol)、メチルトリフ
フェニルホスホニウムブロミド67mg (0.19mmol) 及び1.59M n
-ブチルリチウムヘキサン溶液0.1ml (0.15mmol) を用い、実施例
7 (v) と同様にして表題の化合物30mg (収率69%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.52 (3H, s), 3.28 (1H, d, J
=5.3Hz), 3.31 (1H, d, J =5.3Hz), 5.34 (1H, s),
5.80 (1H, s), 6.73–6.85 (3H, m), 7.37 (1H, d,
 J =4.2Hz), 7.56–7.64 (1H, m)

MS (FAB⁺) : 350 (M⁺)

(vi) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-メチルチオイミダゾ
[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾ
ール-1-イル)-3-ブテン-2-オール

実施例12 (v) の表題化合物321mg (0.92mmol)、無水炭酸カリ
ウム190mg (1.38mmol) 及び1H-1,2,4-トリアゾール95
mg (1.38mmol) 用い、実施例7 (vi) と同様にして表題の化合物3
23mg (収率84%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.49 (3H, s), 5.01 (1H, d, J
=14.0Hz), 5.07 (1H, d, J =14.0Hz), 5.30 (1H,
s), 5.43 (1H, d, J =2.7Hz), 6.67–6.77 (2H, m),
6.94 (1H, d, J =4.2Hz), 7.37 (1H, d, J =4.2Hz),
7.53–7.62 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.26 (1H, s)

(vii) (2RS,3SR)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5
-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,

2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 12 A) 及び (2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(5-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-7-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 12 B)

実施例 12 (v i) の表題化合物 323mg (0.77mmol) 及び p-トルエンスルホニルヒドラジド 695mg (3.85mmol) を用い、実施例 7 (v i i) と同様にして実施例化合物 12 A 80mg (収率 25%) 及び実施例化合物 12 B 40mg (収率 12%) をそれぞれ得た。

実施例化合物 12 A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.54 (3H, s), 3.66 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.89 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 5.61 (1H, s), 6.72-6.81 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 7.43-7.52 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (TSP): 422 (M^++1)

実施例化合物 12 B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.41 (3H, s), 3.69 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 5.92 (1H, s), 6.47-6.63 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.12-7.20 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 8.05 (1H, s)

MS (EI): 421 (M^+)

実施例 13

(2RS, 3SR)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(5-メチルスルホニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-7-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

実施例化合物 12A 50 mg (0.12 mmol) を用い、合成例 3 と同様な方法にて表題の化合物 17 mg (収率 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.32 (3H, s), 3.77 (1H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.23 (1H, s), 6.75–6.82 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.43–7.52 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (TSP): 454 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 14

(2RS, 3RS)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(5–メチル
スルフィニルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1,
2,4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物 14A) 及
び (2RS, 3RS)–2–(2,4–ジフルオロフェニル)–3–(5–メチ
ルスルホニルイミダゾ[5,1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1,
2,4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物 14B)

実施例化合物 12B 19.5 mg (0.05 mmol) を用い、合成例 3 と同様な方法にて実施例化合物 14A 12 mg (収率 59%) 及び実施例化合物 14B 4 mg (収率 13%) を得た。

実施例化合物 14A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, m), 2.95 (3H, s), 3.74 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.66 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.35 and 5.40 (1H, each s), 6.50–6.65 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.07–7.20 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s)
 MS (EI): 437 (M^+)

実施例化合物 14B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.10 (3H, s), 3.75 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.67 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.30 (1H, s), 6.53–6.64 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.12–7.21 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s)
 MS (EI): 453 (M^+)

実施例 15

(2RS, 3SR)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(3–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物 15A) 及び (2RS, 3RS)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(3–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–7–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物 15B)

(i) 2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(3–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–7–イル)–1–エタノール

合成例 9 の表題化合物 1.66 g (10 mmol)、2, 4–ジフルオロベンジルブロミド 2.1 ml (11.2 mmol) 及び金属マグネシウム 360 mg (14.8 mmol) を用い、実施例 7 (i) と同様にして表題の化合物 1.99 g (収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 3.10 (1H, dd, $J=9.0$ and 14.0 Hz), 3.29 (1H, dd, $J=4.0$ and 14.0 Hz), 5.09 (1H, dd, $J=4.0$ and 9.0 Hz), 6.37 (1H, s), 6.77–6.83 (2H, m), 7.10–7.30 (1H, m), 7.83 (1H, s)

MS (TSP): 295 (M^++1)

(ii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル) エタノン

実施例15 (i) の表題化合物1.9 g (7.79 mmol) 及び活性二酸化マンガン8 gを用い、実施例7 (ii) と同様にして表題の化合物1.49 g (収率79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.77-6.88 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.90 (1H, s)

MS (TSP): 293 ($\text{M}^+ + 1$)

(iii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル) プロブ-2-エン-1-オン

実施例15 (ii) の表題化合物1.47 g (5.03 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン1.7 ml (14.3 mmol) 及び無水酢酸5 ml (52.5 mmol) を用い、実施例7 (iii) と同様にして表題の化合物900 mg (収率59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 6.20 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.67-6.81 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.31-7.39 (1H, m), 7.86 (1H, s)

MS (TSP): 305 ($\text{M}^+ + 1$)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル) カルボニル] オキシラン

実施例15 (iii) の表題化合物881 mg (2.9 mmol)、5.0-6.0 M t-ブチルヒドロペルオキシドデカン溶液0.61 ml 及び40%水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液0.14 ml (0.33 mmol) を用い、実施例7 (iv) と同様にして表題の化合物741 mg (収率80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 3.38 (1H, d, J

=5.9 Hz), 4.03 (1H, d, J=5.9 Hz), 6.65 (1H, s),
6.78-6.93 (2H, m), 7.49-7.57 (1H, m), 7.84
(1H, s)

MS (TSP) : 321 (M⁺+1)

(v) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)エテニル]オキシラン

実施例15 (iv) の表題化合物720mg (2.25mmol)、メチルトリ
フェニルホスホニウムブロミド2.6g (7.22mmol) 及び1.59M n
-ブチルリチウムヘキサン溶液4.2ml (6.68mmol) を用い、実施例
7 (v) と同様にして表題の化合物331mg (収率46%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.37 (3H, s), 3.30 (2H, s),
5.39 (1H, s), 5.71 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.7
2-6.83 (3H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.82 (1H,
s),

MS (TSP) : 319 (M⁺+1)

(vi) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-ブテン-2-オール

実施例37 (v) の表題化合物330mg (1.04mmol)、60%水素化
ナトリウム100mg (2.5mmol) 及び1H-1,2,4-トリアゾール
160mg (2.3mmol) 用い、実施例7 (vi) と同様にして表題の化合
物265mg (収率66%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40 (3H, s), 4.99 (1H, d, J
=15.0 Hz), 5.07 (1H, d, J=15.0 Hz), 5.27 (1H,
s), 5.42 (1H, d, J=2.1 Hz), 5.52 (1H, s), 6.6
3-6.77 (2H, m), 7.55-7.64 (1H, m), 7.71 (1H,
s), 7.77 (1H, s), 8.26 (1H, s)

MS (TSP) : 388 ($M^+ + 1$)

(vii) (2RS, 3SR) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物15A) 及び (2RS, 3RS) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール (実施例化合物15B)

実施例15 (vi) の表題化合物 228mg (0.58mmol) 及びp-トルエンスルホニルヒドラジド 500mg (2.68mmol) を用い、実施例7 (vii) と同様にして実施例化合物15A 76mg (収率33%) 及び実施例化合物15B 61mg (収率27%) をそれぞれ得た。

実施例化合物15A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.41 (3H, s), 3.65 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.18 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 5.78-5.98 (1H, brs), 6.44 (1H, s), 6.68-6.79 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (TSP) : 390 ($M^+ + 1$)

実施例化合物15B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 3.83 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 6.47-6.63 (3H, m), 7.02-7.30 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.39 (1H, s)

MS (TSP) : 390 ($M^+ + 1$)

実施例16

(2RS, 3SR) - 3 - (3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チア

ゾール-7-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物16A) 及び (2RS,3RS)-3-(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物16B)

(i) 1-(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-エタノール

合成例10の化合物1.2g (6.04mmol)、2,4-ジフルオロベンジ
ルプロミド1.28ml (6.83mmol) 及び金属マグネシウム360mg
(14.8mmol) を用い、実施例7(i)と同様にして表題の化合物1.41
g (収率71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06 (1H, dd, $J=9.0$ and 14.0Hz), 3.33 (1H, dd, $J=4.0$ and 14.0Hz), 5.12 (1H, dd, $J=4.0$ and 9.0Hz), 6.71 (1H, t, $J=54.0\text{Hz}$), 6.70-6.85 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.12-7.23 (1H, m), 8.02 (1H, s)

MS (TSP): 331 (M^++1)

(ii) 1-(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル) エタノン

実施例16(i)の表題化合物1.4g (4.24mmol) 及び活性二酸化マ
ンガン8gを用い、実施例7(ii)と同様にして表題の化合物1.21g (収
率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.39 (2H, s), 6.82 (1H, t, $J=54.0\text{Hz}$), 6.71-6.92 (2H, m), 7.24-7.36 (1H, m), 7.38 (1H, s), 8.11 (1H, s)

MS (TSP): 329 (M^++1)

(iii) 1-(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-7

ニール) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) プロブ-2-エン-1-オン

実施例16 (ii) の表題化合物 1.2 g (3.66 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン 1.4 ml (11.8 mmol) 及び無水酢酸 5 ml (46.2 mmol) を用い、実施例7 (iii) と同様にして表題の化合物 572 mg (収率46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.26 (1H, s), 6.82 (1H, t, $J = 54.0 \text{ Hz}$), 6.78-6.92 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.25-7.39 (1H, m), 7.39 (1H, s), 8.09 (1H, s)
MS (TSP): 341 ($\text{M}^+ + 1$)

(iv) 2 - [(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-ニール) カルボニル] - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) オキシラン

実施例16 (iii) の表題化合物 555 mg (1.63 mmol)、5.0-6.0 M *t*-ブチルヒドロペルオキシドデカン溶液 0.32 ml 及び40%水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液 0.12 ml (0.28 mmol) を用い、実施例7 (iv) と同様にして表題の化合物 498 mg (収率86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.15 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 3.88 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.67 (1H, t, $J = 54.0 \text{ Hz}$), 6.62-6.80 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.30-7.41 (1H, m), 7.90 (1H, s)

MS (TSP): 357 ($\text{M}^+ + 1$)

(v) 2 - [(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-ニール) エテニル] - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) オキシラン

実施例16 (iv) の表題化合物 980 mg (2.75 mmol)、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 3 g (8.33 mmol) 及び1.59 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 5 ml (7.95 mmol) を用い、実施例7 (v) と同様にして表題の化合物 305 mg (収率32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.29 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.32 (1H, s), 5.85 (1H, s), 6.70 (1H, t, $J=54.0\text{ Hz}$), 6.72–6.85 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.50–7.61 (1H, m), 8.03 (1H, s)
 MS (TSP): 391 (M^++1)

(v i) 3-(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-ブテン-2-オール

実施例16 (v) の表題化合物 325mg (0.83mmol)、60%水素化ナトリウム 100mg (2.5mmol) 及び 1H-1, 2, 4-トリアゾール 165mg (2.37mmol) 用い、実施例7 (v i) と同様にして表題の化合物 277mg (収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.98 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 5.38 (1H, s), 5.44 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.73 (1H, t, $J=54.0\text{ Hz}$), 6.63–6.77 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.51–7.60 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.21 (1H, s)

MS (TSP): 424 (M^++1)

(v i i) (2RS, 3SR)-3-(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 16A) 及び (2RS, 3RS)-3-(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 16B)

実施例16 (v i) の表題化合物 261mg (0.62mmol) 及び p-トルエンスルホンヒドライド 530mg (3.03mmol) を用い、実施例7 (v

i i)と同様にして実施例化合物16A 104mg (収率40%)及び実施例化合物16B 75mg (収率29%)をそれぞれ得た。

実施例化合物16A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.66 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.86 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 5.55 (1H, s), 6.73 (1H, t, $J=54.0\text{Hz}$), 6.67–6.80 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.40–7.51 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.05 (1H, s)

MS (TSP): 426 (M^++1)

実施例化合物16B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.71 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.45–6.63 (2H, m), 6.63 (1H, t, $J=54.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.11–7.20 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (TSP): 426 (M^++1)

実施例17

(2RS, 3SR)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–5–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物17A) 及び (2RS, 3RS)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–5–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール (実施例化合物17B)

(i) 2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–5–イル) エタノン

合成例11の化合物1.47g (6.97mmol)、2, 4–ジフルオロベン

ジルブロミド 1.43 ml (11.2 mmol) 及び金属マグネシウム 254 mg (10.5 mmol) を用い、実施例 7 (i) と同様にして表題の化合物 1.34 g (収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.47 (2H, s), 6.81–6.89 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.25–7.34 (1H, m), 7.39 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$),

MS (FAB $^+$): 279 (M^++1)

(ii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル)プロプ-2-エン-1-オン

実施例 17 (i) の表題化合物 268 mg (0.96 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン 0.2 ml (1.44 mmol) 及び無水酢酸 0.91 ml (9.6 mmol) を用い、実施例 7 (iii) と同様にして表題の化合物 255 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.27 (1H, s), 6.79–6.95 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.34–7.42 (1H, m), 7.38 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$)

MS (FAB $^+$): 291 (M^++1)

(iii) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル)カルボニル]オキシラン

実施例 17 (ii) の表題化合物 1.41 g (4.86 mmol)、5.0–6.0 M t-ブチルヒドロペルオキシドデカン溶液 0.97 ml 及び 40% 水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム水溶液 0.21 ml (0.49 mmol) を用い、実施例 7 (iv) と同様にして表題の化合物 1.45 g (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.29 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.78–6.96 (2H, m), 7.16

(1H, d, J=4.1Hz), 7.35 (1H, s), 7.58-7.64 (1H, m), 8.50 (1H, d, J=4.1Hz)

MS (TSP) : 307 (M⁺+1)

(iv) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル)エテニル]オキシラン

実施例17 (iii) の表題化合物 705mg (2.3mmol)、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 2.47g (6.91mmol) 及び 1.47M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 3.9ml (5.76mmol) を用い、実施例7 (v) と同様にして表題の化合物 410mg (収率59%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.29 (1H, d, J=5.3Hz), 3.34 (1H, d, J=5.3Hz), 5.65 (1H, s), 5.79 (1H, s), 6.72-6.84 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.52-7.60 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=4.2Hz)

MS (TSP) : 305 (M⁺)

(v) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-ブテン-2-オール

実施例17 (iv) の表題化合物 410mg (1.35mmol)、無水炭酸カリウム 280mg (2.02mmol) 及び 1H-1,2,4-トリアゾール 140mg (2.02mmol) を用い、実施例7 (vi) と同様にして表題の化合物 407mg (収率81%) を得た。

(vi) (2RS, 3SR)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物17A) 及び (2RS, 3RS)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物17B)

実施例17(v)の表題化合物278mg(0.75mmol)及びp-トルエンスルホンヒドラジド731mg(3.73mmol)を用い、実施例7(vii)と同様にして実施例化合物17A 114mg(収率41%)及び実施例化合物17B 80mg(収率29%)をそれぞれ得た。

実施例化合物17A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.96 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.74 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.60 (1H, s), 6.75–6.84 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.53–7.61 (3H, m), 7.94 (1H, s)

MS (TSP): 376 (M^++1)

実施例化合物17B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 4.00 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.30 (1H, s), 6.48–6.65 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.04–7.12 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 8.10 (1H, s)

MS (TSP): 376 (M^++1)

実施例18

(2RS, 3SR)–3–(7-クロロイミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル)–2–(2,4-ジフルオロフェニル)–1–(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)–2-ブタノール

実施例化合物17A 21mg(0.06mmol)及びN-クロロスクシンイミド15mg(0.12mmol)を用い、実施例3と同様にして表題の化合物6mg(収率26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.9

0 (1H, q, $J=7.2$ Hz), 4.11 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.89 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 5.72 (1H, s), 6.72–6.84 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.48–7.57 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.66 (2H, s)

MS (TSP) : 410 (M^++1)

実施例19

(2RS, 3RS)–3–(7–クロロイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–5–イル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例化合物17B 23mg (0.06mmol) 及びN–クロロスクシンイミド17mg (0.12mmol) を用い、実施例3と同様にして表題の化合物10mg (収率40%) を得た。

^1H –NMR (CDCl_3) δ : 1.57 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 3.90 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 4.55 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.98 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.61 (1H, s), 6.56–6.67 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.15–7.23 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.07 (1H, s)

MS (TSP) : 410 (M^++1)

実施例20

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–5–イル–チオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

(2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1

H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 71.1 mg (0.3 mmol)、5, 6-ジヒドロ-5-(チオキソ) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 52 mg (0.45 mmol)、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.9 ml (0.45 mmol) のメタノール (1.5 ml) 溶液を 6 時間加熱還流した。反応終了後酢酸エチルで希釈し、水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 57 mg (収率 57%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.86 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 6.67-6.79 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.36-7.46 (1H, m) 7.48 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.18 (1H, s)

MS (TSP): 408 ($\text{M}^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -35.4^\circ$ ($c=0.23$, MeOH)

実施例 21

(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル-スルフィニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 21A) 及び (2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル-スルホニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物 21B)

実施例 20 の化合物 13.5 mg (0.03 mmol) をテトラヒドロフラン、メタノール及び水混合溶媒 (3:1:1) 1 ml に溶解し、氷冷下オクソン 41 mg (0.06 mmol) を添加した。室温にて 3 時間攪拌後、酢酸エチルで希

釈後、飽和重曹水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン-メタノール=19:1）にて精製し、実施例化合物21A 10mg（収率71%）及び実施例化合物21B 4mg（収率28%）を無色アモルファスとして得た。

実施例化合物21A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.14 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 6.63 (1H, s), 6.76-6.84 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.42-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (FAB^+): 424 (M^++1)

$[\alpha]_D = -59.3^\circ$ ($c=0.24$, MeOH)

実施例化合物21B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.16 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.17 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 5.56 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 5.75 (1H, s), 6.65-6.81 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.19-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (FAB^+): 440 (M^++1)

$[\alpha]_D = +44.9^\circ$ ($c=0.06$, MeOH)

実施例22

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メチル-2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 60mg (0.2

4 mmol)、5-メルカプトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 61 mg (0.36 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.72 ml (0.36 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 56 mg (収率 56%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.39 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.44 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.07 (1H, s), 6.67–6.74 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.34–7.43 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.84 (1H, s)

MS (TSP): 422 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 23

(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル-メチルスルフィニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

実施例 22 の化合物 20 mg (0.05 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に m -クロロ過安息香酸 8.5 mg (0.05 mmol) を添加し、室温にて 1.5 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=9:1) にて精製し、表題の化合物 13 mg (収率 64%) をジアステレオ混合物として得た。これを再度プレパラティブ薄層クロマトグラフィーにて精製し、実施例化合物 23A (極性小) と実施例化合物 23B (極性大) を分離した。

実施例化合物 23A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.80 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.39 (1H, d,

$J=14.1\text{ Hz}$), 4.49 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.66 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.73 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.82 (1H, s), 6.72–6.82 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.42–7.48 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.91 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 438 (M^{++1})

$[\alpha]_D = -168.9^\circ$ ($c=0.13$, MeOH)

実施例化合物23B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.45 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.24 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.62 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 4.65 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 5.16 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 5.81 (1H, s), 6.73–6.82 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.35–7.41 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.78 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 438 (M^{++1})

$[\alpha]_D = -6.4^\circ$ ($c=0.19$, MeOH)

実施例24

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–5–イル–メチルスルホニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例22の化合物14.6 mg (0.03 mmol)及びオクソン43 mg (0.07 mmol)を用い、実施例21と同様にして表題の化合物13 mg (収率83%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.8

3 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=14.8$ Hz),
 4.92 (2H, s), 5.27 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 6.40 (1
 H, s), 6.73–6.80 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=4.2$
 Hz), 7.15 (1H, s), 7.37–7.45 (1H, m), 7.63 (1
 H, d, $J=4.2$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (TSP) : 454 (M^++1)

$[\alpha]_D = -43.0^\circ$ ($c=0.32$, MeOH)

実施例 25

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 70 mg (0.28 mmol)、3-メルカプトメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 57 mg (0.34 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.7 ml (0.34 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 114 mg (収率 81%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 3.19 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.10 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.44 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.81 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 5.30 (1H, s), 6.66–6.76 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.31–7.39 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.19 (1H, s)

MS (TSP) : 422 (M^++1)

実施例 26

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 3 - イル - メチルスルフィニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

実施例 25 の化合物 55 mg (0.13 mmol) 及び m-クロロ過安息香酸 24 mg (0.14 mmol) を用い、実施例 23 と同様にして表題の化合物 37 mg (収率 65%) をジアステレオ混合物として得た。これを再度プレバラティブ薄層クロマトグラフィーにて精製し、実施例化合物 26 A (極性小) と実施例化合物 26 B (極性大) を分離した。

実施例化合物 26 A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.65 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.97 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 4.70 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.13 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.52 (1H, s), 6.80-6.87 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.37-7.45 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.15 (1H, s)

MS (TSP): 438 (M^++1)

$[\alpha]_D = -163.1^\circ$ ($c=0.45$, MeOH)

実施例化合物 26 B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.61 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 4.31 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.81 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.35 (1H, s), 6.71-6.86 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.50-7.59 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.21 (1H, s)

MS (TSP): 438 (M^++1)

$[\alpha]_D = +59.6^\circ$ ($c=0.23$, MeOH)

実施例 27

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-イル-メチルスルホニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

実施例 25 の化合物 25 mg (0.06 mmol) 及び オクソン 55 mg (0.09 mmol) を用い、実施例 21 と同様にして表題の化合物 21 mg (収率 78%) を無色アモルファスとして得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.82 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.71 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 5.47 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 6.26 (1H, s), 6.76-6.83 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.29-7.38 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.21 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 454 (M^++1)

$[\alpha]_{\text{D}} = +14.5^\circ$ ($c=0.55$, MeOH)

実施例 28

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-7-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 156 mg (0.62 mmol)、7-メルカプトメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 127 mg (0.75 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.5 ml (0.75 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物

175 mg (収率67%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.44 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.88 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.73 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 6.33 (1H, s), 6.68–6.75 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.40–7.48 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 422 (M^++1)

$[\alpha]_D = -81.3^\circ$ ($c=0.64$, MeOH)

実施例29

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 7 - イル - メチルスルフィニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

実施例28の化合物37 mg (0.09 mmol) 及びm-クロロ過安息香酸16 mg (0.09 mmol) を用い、実施例23と同様にして表題の化合物30 mg (収率78%) をジアステレオ混合物として得た。これを再度プレパラティブ薄層クロマトグラフィーにて精製し、実施例化合物29A (極性小) と実施例化合物29B (極性大) を分離した。

実施例化合物29A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.33 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.39 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.63 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.25 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.11 (1H, s), 6.74–6.85 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.46–7.54 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.00 (1H,

s)

MS (TSP) : 438 ($M^+ + 1$)

実施例化合物 29B : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.70 (1H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.25 (2H, m), 4.62 (1H, d, $J = 14.0 \text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 5.53 (1H, s), 6.69–6.78 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 7.35–7.41 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.01 (1H, s)

MS (TSP) : 438 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -84.6^\circ$ ($c = 0.38$, MeOH)

実施例 30

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-7-イル-メチルスルホニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

実施例 28 の化合物 23 mg (0.06 mmol) 及び オクソン 68 mg (0.11 mmol) を用い、実施例 21 と同様にして表題の化合物 17 mg (収率 68%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.78 (1H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.62 (1H, d, $J = 14.8 \text{ Hz}$), 4.71 (1H, d, $J = 14.8 \text{ Hz}$), 4.87 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 5.34 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 6.32 (1H, s), 6.72–6.81 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 7.40–7.49 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, s)

MS (TSP) : 454 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -65.7^\circ$ ($c=0.46$, MeOH)

実施例 3 1

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 25 の表題化合物 550 mg (2 mmol) の無水メタノール (10 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1 ml (0.5 mmol) を加え、同温で 30 分攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 400 mg (1.6 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 3.2 ml (1.6 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 445 mg (収率 66%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.25 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.91 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 6.64-6.74 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.27-7.38 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, s)
MS (TSP): 422 (M^++1)

$[\alpha]_D = -102.8^\circ$ ($c=0.38$, MeOH)

実施例 3 2

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-チオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 17 の表題化合物 18 mg (0.07 mmol) のメタノール (1 ml) 溶液に室温にて 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.28 ml (0.14 mmol) 及び (2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシラン 18 mg (0.07 mmol) を加え 6 時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 14.8 mg (収率 53%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.65 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.95 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.15 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.30 (1H, s), 6.71 - 6.78 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.32 - 7.40 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.82 (2H, s), 7.97 (1H, s)

MS (TSP): 408 (M⁺ + 1)

実施例 33

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (5 - メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール - 2 - イル - メチルチオ) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシラン 50 mg (0.20 mmol)、合成例 34 の表題化合物 40 mg (0.22 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.44 ml (0.22 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 28 mg (収率 33%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.57 (3H, s), 3.30 (1H, q, J = 7.1 Hz), 3.92 (1H, d,

$J=14.9\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.77 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.20 (1H, s), 6.67–6.77 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.33–7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.78 (1H, s)

MS (TSP) : 436 (M^++1)

実施例34

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–3–(5–トリフルオロメチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–2–ブタノール

(2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル) オキシラン 29mg (0.13mmol)、合成例36の表題化合物30mg (0.11mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液0.26ml (0.13mmol) を用い、実施例20と同様にして表題の化合物22mg (収率36%) を無色アモルフアスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.29 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.15 (1H, s), 6.68–6.78 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.33–7.41 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s)
MS (TSP) : 490 (M^++1)

実施例35

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5,

1-b] チアゾール-7-イル-チオ)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

7-ヨードイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 48 mg (0.19 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に氷冷下、1.02 M エチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 0.19 ml (0.19 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。この溶液に、(2R, 3S)-3-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピルチオスルホニル]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール 38 mg (0.06 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を氷冷下に加え、室温で 32 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、表題の化合物 2 mg (収率 8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.72 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.58-6.80 (3H, m), 6.96 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.33-7.42 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.15 (1H, s)

MS (EI): 407 (M^+)

実施例 36

(2R, 3R)-3-[5-(4-クロロフェニル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル-メチルチオ]-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1

H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 54mg (0.22mmol)、合成例38の表題化合物 61mg (0.22mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液 0.53ml (0.26mmol) を用い、実施例20と同様にして表題の化合物 28mg (収率24%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.31 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.81 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.13 (1H, s), 6.66-6.77 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.78 (2H, s)
 MS (TSP) : 532 (M^++1)

実施例37

(2R, 3R)-3-(2-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル-チオ)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 80mg (0.34mmol)、合成例22の表題化合物 70mg (0.34mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液 0.8ml (0.4mmol) のメタノール 1.2ml 溶液を用い、実施例20と同様にして表題の化合物 28.5mg (収率18%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.88 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.14 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 6.75 (1H, t, $J=54.0$)

H z), 6.65-6.78 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.30-7.47 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.13 (1H, s)

MS (TSP) : 458 ($M^+ + 1$)

実施例 38

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [(1RS) - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)エチルチオ] - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 28 の表題化合物 530 mg (1.83 mmol) の無水メタノール (10 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1 ml (0.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 390 mg (1.56 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 3.2 ml (1.6 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして実施例化合物 38A (極性小) 215 mg (収率 39%) 及び実施例化合物 38B (極性大) 188 mg (収率 28%) を無色アモルファスとして得た。

実施例化合物 38A : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.70 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.15 (1H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.19 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 5.03-5.10 (1H, brs), 6.61-6.78 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.95 (1H, s)

MS (TSP) : 436 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -203.6^\circ$ ($c = 0.62$, MeOH)

実施例化合物 38B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.69 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.23 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.28 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 6.61–6.78 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.31–7.43 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s)

MS (TSP): 436 ($\text{M}^+ + 1$)

$[\alpha]_D = +19.1^\circ$ ($c=0.42$, MeOH)

実施例 39

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(3–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 32 の表題化合物 145 mg (0.64 mmol) の無水メタノール (3 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.25 ml (0.13 mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に (2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル) オキシラン 105 mg (0.42 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.84 ml (0.42 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 123 mg (収率 67%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 3.26 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 4.77 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.64–6.76 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.29–7.41 (1

H, m), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (TSP) : 436 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -87.1^\circ$ ($c = 0.31$, MeOH)

実施例 40

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 33 の表題化合物 80 mg (0.33 mmol) の無水メタノール (4 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.2 ml (0.1 mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メチル-2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 55 mg (0.22 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.44 ml (0.22 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 61 mg (収率 62%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.51 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.30 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.86 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 3.94 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 4.78 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 6.63-6.78 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.27-7.38 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, s)

MS (TSP) : 450 ($M^+ + 1$)

実施例 41

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [3 - (イミダゾ

[5, 1-b] チアゾール-2-イル) プロピルチオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 29mg (0.15mmol)、合成例44の表題化合物 41mg (0.16mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液 0.36ml (0.18mmol) を用い、実施例20と同様にして表題の化合物 234mg (収率52%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.95-2.08 (2H, m), 2.71-2.90 (4H, m), 3.29 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.85 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.96 (1H, s), 5.07 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.69-6.78 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (EI): 449 (M^+)

実施例42

(1R, 2R)-N-[2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] イミダゾ[5, 1-b] チアゾール-7-カルボキサミド

(2R, 3R)-3-アミノ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール 67mg (0.25mmol)、合成例45の表題化合物 47mg (0.28mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 38mg (0.28mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド 62mg (0.3mmol) を添加し、室温で12時間攪拌した。塩化メチレンで希

釈後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝95：5で溶出）にて精製し、表題の化合物104mg（収率99%）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.86–4.97 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.39 (1H, s), 6.71–6.82 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.39–7.47 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.97 (1H, s).

MS (FAB $^+$): 419 (M^++1)

$[\alpha]_D = -35.2^\circ$ ($c=0.43$, MeOH)

実施例43

(1R, 2R) - N - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 5 - カルボキサミド

(2R, 3R) - 3 - アミノ - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プタノール67mg (0.25mmol)、合成例46の表題化合物47mg (0.28mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール38mg (0.28mmol) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド62mg (0.3mmol) を用い、実施例42と同様にして表題の化合物77mg（収率94%）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.57 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.84–4.95 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.28 (1H, s), 6.73–6.83 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.21 (1H, s),

7.39–7.47 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J=4.2$ Hz)

MS (TSP) : 419 (M^++1)

実施例 44

(1R, 2R)–N–[2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–2–ヒドロキシ–1–メチル–3–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル) プロピル] イミダゾ [5, 1–b] チアゾール–2–カルボキサミド

2–エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1–b] チアゾール 100 mg (0.51 mmol) のエタノール (2.5 ml) 溶液に氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.55 ml (0.55 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。1 N 塩酸を用い pH 3.5 に調整し、溶媒を留去し得られる残渣に (2R, 3R)–3–アミノ–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール 100 mg (0.37 mmol)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール 10 mg (0.07 mmol) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 113 mg (0.55 mmol) を加え、実施例 42 と同様にして表題の化合物 128 mg (収率 60%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 4.47 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.84–4.95 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 6.72–6.83 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.30–7.41 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.06 (2H, s)

MS (TSP) : 419 (M^++1)

$[\alpha]_D = -87.4^\circ$ ($c=0.13$, MeOH)

実施例 4 5

(1R, 2R) - N - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 3 - ガルボキサミド

2 - エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 100 mg (0.5 mmol) のエタノール (2.5 ml) 溶液に氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.55 ml (0.55 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。1 N 塩酸を用い pH 3.5 に調整し、溶媒を溜去し得られる残渣に (2R, 3R) - 3 - アミノ - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール 100 mg (0.37 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 10 mg (0.07 mmol) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド 113 mg (0.55 mmol) を加え、実施例 4 2 と同様にして表題の化合物 166 mg (収率 78%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.49 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.90-4.99 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.72-6.83 (2H, m), 6.98-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.30-7.41 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.75 (1H, s)

MS (TSP): 419 ($\text{M}^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -46.0^\circ$ ($c=0.33$, MeOH)

実施例 4 6

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルアミノ) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - ト

リアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例126の表題化合物40mg(0.26mmol)のメタノール(1ml)溶液に(2R, 3R)-3-アミノ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール53mg(0.2mmol)を加え、40℃で1時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム15.2mg(0.4mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1で溶出)にて精製し、表題の化合物54mg(収率67%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.23 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.84 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.11 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 6.65-6.78 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.30-7.42 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, s)
 MS (TSP): 415 (M^++1)

実施例47

(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル-メチルアミノ)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

5-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール40mg(0.26mmol)、(2R, 3R)-3-アミノ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール53mg(0.2mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム15.2mg(0.4mmol)を用い、実施例46と同様にして表題の化合物57mg(収率71%)を無色アモルファス

スとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.16 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.28 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.61 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 6.63–6.78 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.30–7.42 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.40 (1H, s), 8.04 (1H, s)

MS (TSP): 415 (M^++1)

実施例 48

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–7–イル–メチルアミノ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

7–ホルミルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール 40 mg (0.26 mmol)、(2R, 3R)–3–アミノ–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール 53 mg (0.2 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 15.2 mg (0.4 mmol) を用い、実施例 46 と同様にして表題の化合物 63 mg (収率 78%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.18 (1H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.84 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 6.68–6.80 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.35–7.48 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.95 (1H, s)

MS (TSP) : 415 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -16.3^\circ$ ($c = 0.45$, MeOH)

実施例 49

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-イル-メチルアミノ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

3-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 40 mg (0.26 mmol)、
(2R, 3R) - 3-アミノ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 53 mg (0.2 mmol)、アセトニトリル 1 ml、酢酸 36 mg (0.6 mmol) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム 37.8 mg (0.6 mmol) を用い、実施例 46 と同様にして表題の化合物 41 mg (収率 51%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.23 (1H, q, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.88 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 4.20 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 4.61 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 6.65-6.78 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.23-7.40 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.18 (1H, s)

MS (TSP) : 415 ($M^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -100.7^\circ$ ($c = 0.45$, MeOH)

実施例 50

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [3 - (3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)プロピルチオ] - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 161mg (0.64mmol)、合成例53の表題化合物150mg (0.71mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液2ml (1mmol) を用い、実施例20と同様にして表題の化合物197mg (収率66%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.92-2.05 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.71-2.86 (4H, m), 3.29 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.86 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.96 (1H, s), 5.07 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 6.69-6.78 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.32-7.42 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.82 (2H, s)

MS (HR): 464 (M^++1)

実施例51

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-[(E)-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル) アリルチオ] - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 344mg (1.37mmol)、合成例57の表題化合物224mg (1.14mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液2.3ml (1.15mmol) を用い、実施例20と同様にして表題の化合物378mg (収率74%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.26 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.38-3.60 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.90-5.05 (1H, brs), 5.

0.9 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 6.00 (1H, dt, $J=7.3$ and 15.3 Hz), 6.55 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 6.67–6.79 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.95 (1H, s)

MS (HR) : 448 (M^++1)

実施例 52

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(7–ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 59 の表題化合物 30 mg (0.1 mmol) の無水メタノール (1 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.3 ml (0.15 mmol) を加え、同温で 30 分攪拌した。反応液に (2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル) オキシラン 29 mg (0.12 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 22 mg (収率 49%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 3.27 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 3.55–3.78 (1H, brs), 3.94 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.00 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.75 (2H, s), 4.77 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.20 (1H, s), 6.67–6.80 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.33–7.41 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (HR) : 452 (M^++1)

$[\alpha]_D = -101.4^\circ$ ($c=0.29$, MeOH)

実施例 5 3

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (5-ヒドロキシ
メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1
H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 60 の表題化合物 24 mg (0.08 mmol) の無水メタノール (1 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.24 ml (0.12 mmol) を加え、同温で 30 分攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 30 mg (0.12 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 13 mg (収率 37%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.25 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.91 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.77 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.85 (2H, s), 5.06 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.12 (1H, s), 6.67-6.80 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.33-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.79 (1H, s)

MS (HR): 452 (M^++1)

$[\alpha]_{\text{D}} = -67.4^\circ$ ($c=0.28$, MeOH)

実施例 5 4

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [2 - (3-メチル
イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル) エチルチオ] - 1 - (1H-
1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1

H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 137 mg (0.55 mmol)、合成例 65 の表題化合物 98 mg (0.49 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 2 ml (1 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 145 mg (収率 66%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.94-3.09 (4H, m), 3.31 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.81 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.90-5.09 (1H, brs), 5.03 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 6.68-6.78 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (HR): 450 (M^++1)

実施例 55

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (5-ジメトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 42 mg (0.17 mmol)、合成例 67 の表題化合物 43 mg (0.18 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.53 ml (0.27 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 35.5 mg (収率 41%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.44 (6H, s), 3.92 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.78 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.

1.1 (1H, s), 5.54 (1H, s), 6.64–6.77 (2H, m),
7.03 (1H, s), 7.31–7.42 (1H, m), 7.65 (1H, s),
7.77 (2H, s)

MS (HR) : 496 ($M^+ + 1$)

実施例 56

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(5–ホルミルイ
ミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1,
2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例 55 の表題化合物 30 mg (0.06 mmol) のアセトン (0.5 ml) 溶液に p–トルエンスルホン酸一水和物 17 mg (0.09 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン–メタノール = 19 : 1) にて精製し、表題の化合物 18 mg (収率 62%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.29 (1H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.07 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 4.14 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 4.81 (1H, d, $J = 14.1 \text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J = 14.1 \text{ Hz}$), 5.10–5.22 (1H, brs), 6.67–6.80 (2H, m), 7.32–7.41 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.75 (1H, s)

MS (HR) : 450 ($M^+ + 1$)

実施例 57

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[5–(3–メチ
ルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル)ペンチルチオ]–1–(1H

—1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 298 mg (1.19 mmol)、合成例 73 の表題化合物 237 mg (0.99 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 3 ml (1.5 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 277 mg (収率 57%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.46-1.75 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.62-2.80 (4H, m), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.84 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.69-6.77 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (HR): 492 (M^++1)

実施例 58

(2R, 3R)-3-(7-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イルメチルチオ)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 120 mg (0.48 mmol)、合成例 75 の表題化合物 81 mg (0.40 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.2 ml (0.6 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 60 mg (収率 33%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.30 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.94 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$),

4.03 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.82 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 5.04 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 5.10–5.25 (1H, brs), 6.67–6.79 (2H, m), 7.32–7.42 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (HR) : 456 ($M^+ + 1$)

実施例 5.9

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(7–メチルチオイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 79 の表題化合物 85 mg (0.43 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 懸濁液に塩化チオニル 62 [1 (0.86 mmol) を滴下し、室温にて 30 分間攪拌後、溶媒を留去した。この残査は精製することなく次の反応に用いた。続いて、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール 96 mg (0.34 mmol) のエタノール (2 ml) 懸濁液に 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.7 ml (0.85 mmol) を室温にて滴下した後、先の残査を加えた。1 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 146 mg (収率 93%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.44 (3H, s), 3.29 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 3.95 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 4.82 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 5.16 (1H, s), 6.67–6.79 (2H, m), 7.33–7.42 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, s)

MS (HR) : 468 ($M^+ + 1$)

実施例 60

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (7 - ジメトキシ
メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1
H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 80 の表題化合物 53 mg (0.15 mmol) の無水メタノール (1 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.46 ml (0.23 mmol) を加え、同温で 30 分攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H-1, 2, 4 - トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 38 mg (0.15 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 20 mg (収率 27%) を無色アモルフアスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.28 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.39 (6H, s), 3.94 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=14.9\text{ Hz}$), 4.80 (2H, s), 4.77 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.09 (1H, s), 5.61 (1H, s), 6.67 - 6.78 (2H, m), 7.33 - 7.42 (2H, m), 7.78 (2H, s), 7.91 (1H, s)

実施例 61

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (7 - ホルミルイ
ミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1,
2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

実施例 60 の表題化合物 20 mg (0.04 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 12 mg (0.09 mmol) を用い、実施例 56 と同様にして表

題の化合物 15 mg (収率 83%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.21 (1H, s), 6.67–6.80 (2H, m), 7.33–7.42 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.91 (1H, s)

MS (HR): 450 (M^++1)

実施例 62

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[4–(3–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル)ブチルチオ]–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

(2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル)オキシラン 175 mg (0.70 mmol)、合成例 86 の表題化合物 158 mg (0.70 mmol) 及び 0.5M ナトリウムメチラートメタノール溶液 2.1 ml (1.05 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 188 mg (収率 56%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.68–1.77 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.66–2.82 (4H, m), 3.28 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.80–5.10 (1H, brs), 6.68–6.77 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.83 (2H, s)

MS (HR): 478 (M^++1)

実施例 6 3

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (7-メチルスルホニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 22 mg (0.09 mmol)、合成例 89 の表題化合物 22 mg (0.09 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.27 ml (0.14 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 10 mg (収率 23%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.21 (3H, s), 3.30 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.13 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.85 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 5.10-5.25 (1H, brs), 6.67-6.78 (2H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.86 (2H, s), 7.98 (1H, s)

MS (HR): 500 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 6 4

(2R, 3R) - 3 - (7-シアノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 91 の表題化合物 62 mg (0.35 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 懸濁液に塩化チオニル 0.1 ml (1.37 mmol) を滴下し、室温にて 30 分間攪拌後、溶媒を留去した。この残査は精製することなく次の反応に用いた。

続いて、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 68 mg (0.24 mmol) のアセトニトリル (1 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 0.17 ml (1.20 mmol) を室温にて滴下した後、先の残査を加えた。

1時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 82 mg (収率 53%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.31 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 4.85 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.22 (1H, s), 6.68-6.82 (2H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.93 (1H, s)
 MS (HR) : 447 (M^++1)

実施例 65

(2R, 3R) - 3 - (5-シアノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 93 の表題化合物 54 mg (0.30 mmol)、塩化チオニル 0.05 ml (0.69 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 78 mg (0.27 mmol) 及びトリエチルアミン 0.20 ml (1.43 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 104 mg (収率 85%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.3

1 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 4.07 (1H, d, $J=15.3$ Hz),
 4.15 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.84 (1H, d, $J=14.3$
 Hz), 5.04 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 5.20 (1H, s), 6.
 69–6.80 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.33–7.43 (1
 H, m), 7.67 (1H, s), 7.80 (2H, s)

MS (HR) : 447 ($M^+ + 1$)

実施例 66

(2R, 3R) – 2 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 3 – (7 – フルオロイ
 ミダゾ [5, 1 – b] チアゾール – 2 – イル – メチルチオ) – 1 – (1H – 1,
 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 2 – ブタノール

(2R, 3S) – 2 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 3 – メチル – 2 – (1
 H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イルメチル) オキシラン 84 mg (0.3
 3 mmol)、合成例 95 の表題化合物 66 mg (0.35 mmol) 及び 0.
 5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.1 ml (0.55 mmol) を用
 い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 84 mg (収率 55%) を無色アモル
 ファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 3.3
 0 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 3.92 (1H, d, $J=15.1$ Hz),
 4.00 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.83 (1H, d, $J=14.3$
 Hz), 5.05 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 5.10–5.25 (1H,
 brs), 6.67–6.78 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.33
 –7.41 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.
 83 (1H, s)

MS (HR) : 440 ($M^+ + 1$)

実施例 67

(2R, 3R) - 3 - (5 - クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 97 の表題化合物 407 mg (2.17 mmol)、塩化チオニル 0.32 ml (4.33 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 458 mg (1.60 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 6.5 ml (3.25 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 496 mg (収率 68%) を無色アモルファスとして得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, d, J=7.1 Hz), 3.29 (1H, q, J=7.1 Hz), 3.95 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.03 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.80 (1H, d, J=14.2 Hz), 5.05 (1H, d, J=14.2 Hz), 5.12 (1H, s), 6.67-6.79 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.31-7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s)
 MS (HR): 456 (M⁺+1)

実施例 68

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 101 の表題化合物 83 mg (0.42 mmol)、塩化チオニル 0.06 ml (0.82 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 80 mg (0.28 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.7 ml (0.85 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 118 mg (収率 90%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.57 (3H, s), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.79 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.11 (1H, s), 6.67–6.78 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.32–7.41 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, s)
 MS (HR): 468 (M^++1)

実施例 69

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(5–メチルスルホニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例化合物 102A 16mg (0.06mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール 15mg (0.05mmol) 及び 0.5M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.27ml (0.14mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 20mg (収率 75%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.26–3.38 (4H, m), 4.02 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.16 (1H, s), 6.67–6.80 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.33–7.42 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.06 (1H, s)
 MS (HR): 500 (M^++1)

実施例 70

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (5 - メチルスル
フィニルイミダゾ[5, 1 - b]チアゾール - 2 - イル - メチルチオ) - 1 - (1
H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

合成例化合物 102B 12mg (0.05mmol)、(2R, 3R) - 2 -
(2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メルカプト - 1 - (1H - 1, 2, 4 -
トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール 12mg (0.04mmol) 及び
0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液 0.22ml (0.11mmol)
を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 14mg (収率 67%) を無色ア
モルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.1
2 (3H, s), 3.25 - 3.34 (4H, m), 3.98 (1H, d, $J=$
15.2Hz), 4.06 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.79 - 4.8
6 (1H, m), 5.05 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 5.13 (1H,
s), 6.66 - 6.79 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.33 - 7.
42 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.04 (1
H, s)

MS (HR): 484 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 71

(2R, 3R) - 3 - (5, 7 - ジクロロイミダゾ[5, 1 - b]チアゾール -
2 - イル - メチルチオ) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H -
1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

合成例 103 の表題化合物 86mg (0.39mmol)、塩化チオニル 0.
06ml (0.82mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフ
ェニル) - 3 - メルカプト - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)
- 2 - ブタノール 100mg (0.35mmol) 及び 0.5Mナトリウムメチ
ラートメタノール溶液 1.8ml (0.9mmol) を用い、実施例 59 と同様

にして表題の化合物 89 mg (収率 52%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 4.84 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.11 (1H, s), 6.67–6.78 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.33–7.41 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.84 (1H, s)

MS (HR): 490 (M^++1)

実施例 72

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[5–(イミダゾ
[5, 1–b] チアゾール–2–イル) ペンチルチオ]–1–(1H–1, 2,
4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 107 の表題化合物 21 mg (0.1 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン 0.02 ml (0.14 mmol) 次いでメタンスルホンクロリド 0.01 ml (0.13 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をアセトン (1 ml) に溶解し、ヨウ化ナトリウム 23 mg (0.15 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈後、水洗次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。この残査は精製することなく次の反応に用いた。続いて、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール 23 mg (0.08 mmol) のアセトニトリル (1 ml) 懸濁液に N, N–ジイソプロピルエチルアミン 0.07 ml (0.40 mmol) を室温にて滴下した後、先の残査のアセトニトリル (1 ml) 溶液を滴下した。3 時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフ

イー（塩化メチレン：メタノール＝１９：１）にて精製し、表題の化合物２０ｍｇ（収率５４％）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．１５（３Ｈ，ｄ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），１．４９－１．７８（６Ｈ，ｍ），２．６６－２．７９（４Ｈ，ｍ），３．２７（１Ｈ， q ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．８４（１Ｈ， d ， $J=14.5\text{ Hz}$ ），５．０６（１Ｈ， d ， $J=14.5\text{ Hz}$ ），６．６８－６．７８（２Ｈ，ｍ），７．０２（１Ｈ， s ），７．１７（１Ｈ， s ），７．３３－７．４２（１Ｈ，ｍ），７．７６（１Ｈ， s ），７．８３（１Ｈ， s ），７．９０（１Ｈ， s ）

MS (HR) : ４７８ (M^++1)

実施例 73

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [(2E, 4E) - 5 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル) ペンタ-2, 4-ジエニルチオ] - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例１０９の表題化合物５０ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）、塩化チオニル０．０４ｍｌ（０．５５ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，３Ｒ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－メルカプト－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブタノール５３ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）及び０．５Ｍナトリウムメチラートメタノール溶液１ｍｌ（０．５ｍｍｏｌ）を用い、実施例５９と同様にして表題の化合物４６ｍｇ（収率５３％）を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．１６（３Ｈ， d ， $J=6.9\text{ Hz}$ ），３．２６（１Ｈ， q ， $J=6.9\text{ Hz}$ ），３．３２－３．５０（２Ｈ， m ），４．８１（１Ｈ， d ， $J=14.1\text{ Hz}$ ），４．９７（１Ｈ， s ），５．０８（１Ｈ， d ， $J=14.1\text{ Hz}$ ），５．９２（１Ｈ， dt ， $J=7.6$ and 14.8 Hz ），６．２７（１Ｈ， dd ， $J=9.9$ and 14.8 Hz ），６．４０－６．７０（２Ｈ， m ），６．６５－６．８０（２Ｈ， m ），７．０４（１Ｈ， s ），７．

3.3-7.42 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, s),
7.93 (1H, s)

MS (HR) : 474 ($M^+ + 1$)

実施例 7 4

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (5, 7-ジメチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 111 の表題化合物 57 mg (0.23 mmol)、塩化チオニル 0.04 ml (0.55 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 60 mg (0.19 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.1 ml (0.55 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 89 mg (収率 83%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.30 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.11 (1H, s), 6.68-6.80 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.79 (2H, s)

MS (HR) : 514 ($M^+ + 1$)

実施例 7 5

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル) ブチルチオ] - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 117 の表題化合物 36 mg (0.18 mmol) の塩化メチレン (1 m

1) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン0.04ml (0.28mmol) 次いでメタンスルホニルクロリド0.02ml (0.26mmol) を滴下し、同温で15分間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をアセトン1mlに溶解し、ヨウ化ナトリウム55mg (0.15mmol) を加え、1時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈後、水洗次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。この残査は精製することなく次の反応に用いた。続いて、(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール52mg (0.18mmol) のアセトニトリル(1ml) 懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.16ml (0.92mmol) を室温にて滴下した後、先の残査のアセトニトリル(1ml) 溶液を滴下した。3時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=19:1)にて精製し、表題の化合物43mg (収率55%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.68-1.90 (4H, m), 2.67-2.83 (4H, m), 3.27 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.84 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.80-5.00 (1H, brs), 6.68-6.77 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.33-7.42 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (HR): 464 (M^++1)

実施例76

(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[(E)-3-(5-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)アリルチオ]-1

-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例120の表題化合物49mg (0.23mmol)、塩化チオニル0.04ml (0.55mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール62mg (0.22mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液1.1ml (0.55mmol) を用い、実施例59と同様にして表題の化合物81mg (収率76%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.54 (3H, s), 3.27 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.38-3.55 (2H, m), 4.81 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.05 (1H, s), 5.09 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.00 (1H, dt, $J=6.7$ and 15.4 Hz), 6.56 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.68-6.77 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.33-7.42 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (HR): 494 (M^++1)

実施例77

-(2R, 3R)-3-(5-クロロ-7-シアノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例122の表題化合物20mg (0.09mmol)、塩化チオニル0.03ml (0.41mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール12mg (0.04mmol) 及びトリエチルアミン0.04ml (0.29mmol) を用い、実施例64と同様にして表題の化合物13mg (収率63%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.3

2 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 4.05 (1H, d, $J=15.1$ Hz),
 4.13 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.87 (1H, d, $J=14.2$
 Hz), 5.02 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 5.30 (1H, s), 6.
 70–6.79 (2H, m), 7.30–7.42 (2H, m), 7.80 (1
 H, s), 7.82 (1H, s)
 MS (HR) : 481 (M^++1)

実施例 78

(2R, 3R)–3–(7–シアノ–5–メチルチオイミダゾ[5, 1–b]チ
アゾール–2–イル–メチルチオ)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1
–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 125 の表題化合物 31 mg (0.14 mmol)、塩化チオニル 0.
 03 ml (0.41 mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフ
 ェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)
 –2–ブタノール 38 mg (0.13 mmol) 及びトリエチルアミン 0.1 m
 l (0.72 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 13 mg
 (収率 63%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.6
 7 (3H, s), 3.32 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 4.03 (1H, d,
 $J=15.1$ Hz), 4.12 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 4.86 (1
 H, d, $J=14.3$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 5.
 22 (1H, s), 6.69–6.79 (2H, m), 7.34–7.41 (2
 H, m), 7.79 (1H, s), 7.84 (1H, s)
 MS (HR) : 493 (M^++1)

実施例 79

(2R, 3R)–3–[(E)–3–(7–クロロイミダゾ[5, 1–b]チア

ゾール-2-イル) アリルチオ]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例129の表題化合物40mg (0.19mmol)、塩化チオニル0.03ml (0.41mmol)、(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール53mg (0.19mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液0.94ml (0.47mmol) を用い、実施例59と同様にして表題の化合物43mg (収率48%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.23 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.40-3.58 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.98 (1H, s), 5.05 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 6.02 (1H, dt, $J=6.7$ and 15.4Hz), 6.52 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.68-6.78 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.28-7.42 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (TSP): 482 (M^++1)

実施例80

(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[(E)-3-(7-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)アリルチオ]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例134の表題化合物12mg (0.05mmol)、塩化チオニル0.01ml (0.10mmol)、(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール15mg (0.05mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液0.26ml (0.13mmol) を用い、実施例59と同様にして表題の化合物11mg (収率42%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.44 (3H, s), 3.24 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.40–3.60 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.92 (1H, s), 5.08 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.02 (1H, dt, $J=7.7$ and 15.4 Hz), 6.54 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.68–6.76 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.32–7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.94 (1H, s)
 MS (HR): 494 (M^++1)

実施例 81

(2R, 3R)–3–[(E)–3–(5–クロロイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル)アリルチオ]–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 136 の表題化合物 32 mg (0.15 mmol)、塩化チオニル 0.03 ml (0.41 mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール 39 mg (0.19 mmol) 及びトリエチルアミン 0.1 ml (0.72 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 32 mg (収率 47%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.24 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.40–3.57 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 4.94 (1H, s), 5.08 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 6.03 (1H, dt, $J=6.9$ and 15.4 Hz), 6.55 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.68–6.77 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.32–7.40 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s)
 MS (TSP): 482 (M^++1)

実施例 82

(2R, 3R) - 3 - [(E) - 3 - (5, 7 - ジクロロイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) アリルチオ] - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

合成例 137 の表題化合物 12 mg (0.05 mmol)、塩化チオニル 0.01 ml (0.10 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メルカプト - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール 15 mg (0.05 mmol) 及びトリエチルアミン 0.04 ml (0.29 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 10 mg (収率 40%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.22 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.41-3.58 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 4.93 (1H, s), 5.07 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 6.05 (1H, dt, $J=7.5$ and 15.3 Hz), 6.53 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 6.68-6.77 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.32-7.40 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s)

MS (HR): 516 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 83

(2R, 3R) - 3 - (7 - クロロ - 5 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルチオ) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

合成例 140 の表題化合物 69 mg (0.29 mmol)、塩化チオニル 0.05 ml (0.69 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メルカプト - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)

−2−ブタノール80mg (0.28mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液1.2ml (0.6mmol) を用い、実施例59と同様にして表題の化合物98mg (収率70%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.55 (3H, s), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 5.15 (1H, s), 6.68–6.77 (2H, m), 7.33–7.42 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s)

MS (HR): 501 (M^++1)

実施例84

(2R, 3R)−3−(5−クロロ−7−メチルチオイミダゾ[5, 1−b]チアゾール−2−イル−メチルチオ)−2−(2, 4−ジフルオロフェニル)−1−(1H−1, 2, 4−トリアゾール−1−イル)−2−ブタノール

合成例143の表題化合物36mg (0.15mmol)、塩化チオニル0.03ml (0.41mmol)、(2R, 3R)−2−(2, 4−ジフルオロフェニル)−3−メルカプト−1−(1H−1, 2, 4−トリアゾール−1−イル)−2−ブタノール40mg (0.14mmol) 及びトリエチルアミン0.09ml (0.65mmol) を用い、実施例64と同様にして表題の化合物24mg (収率49%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 3.30 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.97 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.84 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.16 (1H, s), 6.68–6.78 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.34–7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, s)

MS (HR) : 501 ($M^+ + 1$)

実施例 85

(2R, 3R) - 3 - (5 - アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルチオ) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

合成例 146 の表題化合物 23 mg (0.12 mmol)、塩化チオニル 0.02 ml (0.27 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メルカプト - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール 30 mg (0.11 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.65 ml (0.33 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 24 mg (収率 49%) を無色アモルファスとして得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.69 (3H, s), 3.28 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J = 15.3 \text{ Hz}$), 4.12 (1H, d, $J = 15.3 \text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J = 14.0 \text{ Hz}$), 5.05 (1H, d, $J = 14.0 \text{ Hz}$), 5.14 (1H, s), 6.66 - 6.77 (2H, m), 7.28 - 7.41 (2H, m), 7.79 (2H, s), 8.44 (1H, s)
 MS (HR) : 464 ($M^+ + 1$)

実施例 86

(2R, 3R) - 3 - (7 - アセチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルチオ) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

合成例 148 の表題化合物 62 mg (0.32 mmol)、塩化チオニル 0.05 ml (0.69 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メルカプト - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)

−2−ブタノール 82 mg (0.28 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.6 ml (0.8 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 56 mg (収率 43%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.61 (3H, s), 3.30 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.23 (1H, s), 6.67–6.78 (2H, m), 7.33–7.42 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.94 (1H, s)

MS (HR): 464 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 87

(2R, 3R)−3−(7−クロロ−5−シアノイミダゾ[5, 1−b]チアゾール−2−イル−メチルチオ)−2−(2, 4−ジフルオロフェニル)−1−(1H−1, 2, 4−トリアゾール−1−イル)−2−ブタノール

合成例 150 の表題化合物 59 mg (0.28 mmol)、塩化チオニル 0.05 ml (0.69 mmol)、(2R, 3R)−2−(2, 4−ジフルオロフェニル)−3−メルカプト−1−(1H−1, 2, 4−トリアゾール−1−イル)−2−ブタノール 72 mg (0.25 mmol) 及び トリエチルアミン 0.2 ml (1.43 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 88 mg (収率 74%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.34 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.18 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 5.27 (1H, s), 6.70–6.80 (2H, m), 7.35–7.43 (1H, m), 7.71 (1

H, s), 7.78 (1H, s), 7.84 (1H, s)

MS (HR) : 481 ($M^+ + 1$)

実施例 88

(2R, 3R) - 3 - (5, 7 - ジシアノイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルチオ) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プタノール

合成例 152 の表題化合物 11 mg (0.05 mmol)、塩化チオニル 0.01 ml (0.14 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メルカプト - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プタノール 15 mg (0.05 mmol) 及びトリエチルアミン 0.04 ml (0.29 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 13 mg (収率 53%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.35 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 4.24 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.31 (1H, s), 6.70 - 6.82 (2H, m), 7.34 - 7.43 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, s)

MS (HR) : 472 ($M^+ + 1$)

実施例 89

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルスルフィニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プタノール (実施例化合物 89A、実施例化合物 89B) 及び (2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルスルホニル) - 1 -

(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (実施例化合物89C)

実施例31の化合物100mg (0.25mmol) 及びm-クロロ過安息香酸51mg (0.3mmol) を用い、実施例23と同様にして実施例化合物89A (極性小) 36.1mg (収率33%)、実施例化合物89B (極性大) 54.5mg (収率50%) 及び実施例化合物89C 12.4mg (収率11%) をそれぞれ無色アモルファスとして得た。

実施例化合物89A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.53 (1H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.35 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.38 (1H, s), 4.86 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.72-6.85 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.30-7.42 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.02 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 438 (M^++1)

実施例化合物89B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.57 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 5.81 (1H, s), 6.70-6.82 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.41-7.55 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 438 (M^++1)

実施例化合物89C: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.84 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.55 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 5.41 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 5.

8.1 (1H, brs), 6.72–6.84 (2H, m), 7.10 (1H, s),
7.26–7.38 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.79 (1H, s),
7.87 (1H, m), 8.02 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 454 (M⁺+1)

$[\alpha]_D = -15.6^\circ$ (c=0.46, MeOH)

実施例 90

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[2–(イミダゾ
[5, 1–b]チアゾール–3–イル)エチルチオ]–1–(1H–1, 2, 4
–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 157 の表題化合物 250 mg (1.11 mmol) の無水メタノール (5 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.5 ml (0.25 mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に (2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル) オキシラン 200 mg (0.8 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.6 ml (0.8 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 116 mg (収率 33%) を無色アモルファスとして得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, d, J=7.0 Hz), 3.05–3.25 (4H, m), 3.29 (1H, q, J=7.0 Hz), 4.81 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.99 (1H, s), 5.02 (1H, d, J=14.0 Hz), 6.59 (1H, s), 6.68–6.78 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.30–7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (TSP) : 436 (M⁺+1)

$[\alpha]_D = -54.8^\circ$ (c=0.53, MeOH)

実施例 9 1

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [2 - (イミダゾ
[5, 1-b] チアゾール-5-イル) エチルチオ] - 1 - (1H-1, 2, 4
-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 159 の表題化合物 230 mg (1.02 mmol) の無水メタノール (5 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.6 ml (0.3 mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 209 mg (0.83 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.6 ml (0.8 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 175 mg (収率 48%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.11-3.31 (3H, m), 3.38 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.43-3.54 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 6.69-6.78 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.40-7.51 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, s)

MS (TSP): 436 ($\text{M}^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -58.2^\circ$ ($c=0.43$, MeOH)

実施例 9 2

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [3 - (イミダゾ
[5, 1-b] チアゾール-5-イル) プロピルチオ] - 1 - (1H-1, 2, 4
-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 163 の表題化合物 280 mg (1.16 mmol) の無水メタノール (6

ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.6 ml (0.3 mmol) を加え、同温度で 30 分攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシラン 240 mg (0.96 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1.9 ml (0.95 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 255 mg (収率 60%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.08 - 2.20 (2H, m), 2.73 - 2.94 (2H, m), 2.98 - 3.21 (2H, m), 3.33 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.85 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.26 (1H, brs), 6.69 - 6.77 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.00 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.32 - 7.42 (1H, m), 7.7 (1H, s), 7.91 (1H, s)

MS (TSP): 450 ($\text{M}^+ + 1$)

$[\alpha]_D = -56.3^\circ$ ($c=0.46$, MeOH)

実施例 93

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (5 - フェニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルチオ) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - プタノール

合成例 164 の表題化合物 200 mg (0.57 mmol) の無水メタノール (3 ml) 溶液に氷冷下、0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.3 ml (0.15 mmol) を加え、同温で 30 分攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシラン 117 mg (0.47 mmol)

及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液1ml (0.5mmol) を加え、実施例20と同様にして表題の化合物100mg (収率35%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.32 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.81 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.15 (1H, s), 6.63–6.76 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.32–7.43 (2H, m), 7.46–7.52 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72–7.81 (4H, m)

MS (TSP): 498 (M^++1)

$[\alpha]_D = -18.0^\circ$ ($c=0.45$, MeOH)

実施例94

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[5–(4–シアノ)フェニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ]–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例165の表題化合物210mg (0.56mmol) の無水メタノール(3ml) 溶液に氷冷下、0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液0.3ml (0.15mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。反応液に(2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル) オキシラン120mg (0.48mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液1ml (0.5mmol) を加え、実施例20と同様にして表題の化合物60.5mg (収率21%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.33 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$),

4. 11 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4. 83 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 5. 06 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 5. 15 (1H, s), 6. 67-6. 78 (2H, m), 7. 27 (1H, s), 7. 32-7. 42 (1H, m), 7. 73-7. 81 (5H, m), 7. 91 (1H, s), 7. 94 (1H, s)

MS (TSP) : 523 (M^++1)

$[\alpha]_D = +15.4^\circ$ ($c=0.47$, MeOH)

実施例 95

(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[(E)-3-(3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)アリルチオ]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例 168 の表題化合物 120 mg (0.62 mmol)、塩化チオニル 0.1 ml (1.39 mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール 160 mg (0.57 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 2.7 ml (1.35 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 226 mg (収率 79%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 18 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2. 46 (3H, s), 3. 25 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 3. 39-3. 57 (2H, m), 4. 79 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4. 88 (1H, s), 5. 09 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5. 91-5. 95 (1H, m), 6. 58 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6. 63-6. 78 (2H, m), 7. 07 (1H, s), 7. 30-7. 41 (1H, m), 7. 76 (1H, s), 7. 77 (1H, s), 7. 88 (1H, s)

MS (TSP) : 462 (M^++1)

実施例 9 6

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-フルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 174 の表題化合物 45. 2 mg (0. 25 mmol)、塩化チオニル 0. 4 ml (0. 55 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 60 mg (0. 21 mmol) 及び 0. 5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1 ml (0. 5 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 46. 2 mg (収率 48%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 20 (3H, d, J=7. 1 Hz), 3. 28 (1H, q, J=7. 1 Hz), 4. 06 (1H, d, J=14. 0 Hz), 4. 19 (1H, d, J=14. 0 Hz), 4. 86 (1H, d, J=13. 6 Hz), 4. 85 (1H, d, J=13. 6 Hz), 5. 29 (1H, s), 6. 66-6. 80 (2H, m), 6. 95 (1H, t, J=54. 0 Hz), 7. 14 (1H, s), 7. 32-7. 46 (1H, m), 7. 80 (2H, s), 8. 10 (1H, s)

MS (TSP): 440 (M⁺+1)

実施例 9 7

(2R, 3R) - 3 - (3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 179 の表題化合物 50. 1 mg (0. 25 mmol)、塩化チオニル 0. 4 ml (0. 55 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 60 mg (0. 21 mmol) 及び 0. 5 M ナトリウムメチラ

ートメタノール溶液1ml (0.5mmol)を用い、実施例59と同様にして表題の化合物58.2mg (収率61%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.28 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.13 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 5.20 (1H, s), 5.54 (2H, d, $J=48.0\text{Hz}$), 6.63–6.78 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.30–7.41 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.03 (1H, s)

MS (TSP): 458 (M^++1)

実施例98

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(3–エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例182の表題化合物100mg (0.44mmol)、塩化チオニル0.6ml (0.82mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール100mg (0.35mmol)及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液0.8ml (0.4mmol)を用い、実施例59と同様にして表題の化合物155mg (収率90%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.35 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.34–4.56 (4H, m), 4.83 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 5.11 (1H, s), 6.63–6.78 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.30–7.41 (1H, m), 7.78 (2H, s), 8.49 (1H, s)

MS (TSP) : 494 ($M^+ + 1$)

実施例 99

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ
メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-
1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

実施例 98 の表題化合物 50 mg (0.1 mmol) のエタノール (1.5 ml) 溶液に室温で水素化ホウ素ナトリウム 4 mg (0.3 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応溶媒を留去後、酢酸エチル (2 ml) で希釈し、飽和食塩水で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル : エタノール = 5 : 1) にて精製し、表題の化合物 37.2 mg (収率 85%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.24 (1H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.88 (1H, d, $J = 14.8 \text{ Hz}$), 4.02 (1H, d, $J = 14.8 \text{ Hz}$), 4.74 (1H, d, $J = 14.1 \text{ Hz}$), 4.75 (2H, s), 4.94 (1H, d, $J = 14.1 \text{ Hz}$), 5.27 (1H, brs), 6.58 - 6.71 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.21 - 7.35 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.98 (1H, s)

MS (TSP) : 438 ($M^+ + 1$)

実施例 100

(2R, 3R) - 3 - (3 - カルバモイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-
2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-
1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 185 の表題化合物 60 mg (0.31 mmol)、塩化チオニル 0.4

ml (0.57 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 70 mg (0.25 mmol) 及びトリエチルアミン 0.12 ml (0.84 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 108 mg (収率 93%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.37 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.78 (1H, brs), 6.60-6.71 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.06-7.31 (2H, brs), 7.32-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 465 (M^++1)

実施例 101

(2R, 3R) - 3 - (3-シアノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

実施例 100 の表題化合物 23.0 mg (0.05 mmol) の塩化メチレン (0.5 ml) 溶液に、氷冷下、ピリジン 0.01 ml (0.12 mmol) 及び無水トリフロロメタンスルホン 0.015 ml (0.09 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル: エタノール = 10:1) にて精製し、表題の化合物 13.1 mg (収率 59%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.34 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 4.86 (1H, d, $J=14.2$

Hz), 5.04 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 5.29 (1H, s), 6.69–6.81 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.32–7.43 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.10 (1H, s)
 MS (FAB⁺): 447 (M^++1)

実施例102

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(5–エチルチオイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例187の表題化合物83.1mg (0.39mmol)、塩化チオニル0.4ml (0.57mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール80mg (0.28mmol) 及びトリエチルアミン0.11ml (0.79mmol) を用い、実施例64と同様にして表題の化合物82.5mg (収率61%) を無色アモルファスとして得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.95 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.28 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 3.95 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.79 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.13 (1H, s), 6.65–6.78 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.30–7.42 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.78 (2H, s)

MS (TSP): 482 (M^++1)

実施例103

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(5–プロピルチオイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–(1H–1,

2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例189の表題化合物87.9mg(0.38mmol)、塩化チオニル0.04ml(0.57mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール80mg(0.28mmol)及びトリエチルアミン0.11ml(0.79mmol)を用い、実施例64と同様にして表題の化合物99.6mg(収率71%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.64 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.30 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.89 (1H, $J=14.6\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 5.17 (1H, s), 6.66-6.76 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.32-7.42 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, s)

MS (TSP): 496 (M^++1)

実施例104

(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(5-イソプロピルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ)-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例191の表題化合物77.5mg(0.36mmol)、塩化チオニル0.04ml(0.57mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール80mg(0.28mmol)及びトリエチルアミン0.11ml(0.79mmol)を用い、実施例64と同様にして表題の化合物101mg(収率72%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.28 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.38–3.42 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.17 (1H, s), 6.63–6.78 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.32–7.42 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.78 (2H, s)
 MS (TSP): 496 (M^++1)

実施例105

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(7–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例196の表題化合物61.7mg (0.37mmol)、塩化チオニル0.04ml (0.57mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール100mg (0.35mmol) 及びトリエチルアミン0.12ml (0.86mmol) を用い、実施例64と同様にして表題の化合物88.7mg (収率58%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 3.26 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.08 (1H, brs), 5.17 (1H, s), 6.65–6.78 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.32–7.42 (1H, m), 7.78 (2H, s), 7.85 (2H, s)
 MS (TSP): 436 (M^++1)

実施例 106

(2R, 3R) - 3 - (5-クロロ-7-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 198 の表題化合物 66.1 mg (0.33 mmol)、塩化チオニル 0.04 ml (0.57 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 90 mg (0.32 mmol) 及びトリエチルアミン 0.11 ml (0.79 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 96.5 mg (収率 64%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.30 (3H, s), 3.29 (1H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.92 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 3.97 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.65-4.93 (1H, m), 4.95-5.18 (2H, m), 6.65-6.78 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.32-7.42 (1H, m), 7.83 (2H, s)

MS (TSP): 470 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 107

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (7-メチル-5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例 201 の表題化合物 103 mg (0.48 mmol)、塩化チオニル 0.06 ml (0.86 mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール 100 mg (0.35 mmol) 及びトリエチルアミン 0.1

2 ml (0.86 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 135 mg (収率 74%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.11 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.59 (1H, $J=14.4\text{ Hz}$), 4.85 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 4.91 (1H, s), 6.43–6.58 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.11–7.22 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.59 (1H, s)

MS (TSP): 482 (M^++1)

実施例 108

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[4–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチル)ピペラジン–1–イル]–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

2–ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール 108 mg (0.68 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 懸濁液に塩化チオニル 0.1 ml (1.39 mmol) を滴下し、室温にて 16 時間攪拌後、溶媒を留去した。この残査は精製することなく次の反応に用いた。続いて、合成例 202 の表題化合物 160 mg (0.48 mmol) の N, N–ジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に炭酸カリウム 150 mg (1.08 mmol) 添加後、先の残査を加え 50°C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄次いで無水硫酸ナトリウムを用い乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題の化合物 118 mg (収率 51%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.38–2.74 (6H, m), 2.76–2.87 (2H, m), 2.93 (1H,

q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.80 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.66–6.80 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.40–7.51 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s)

MS (TSP) : 471 (M^++1)

実施例109

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[4–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–3–イル–メチル)ピペラジン–1–イル]–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

3–ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール63mg (0.41 mmol)、塩化チオニル0.05ml (0.7 mmol)、合成例202の表題化合物108mg (0.32 mmol) 及び炭酸カリウム100mg (0.72 mmol) を用い、実施例108と同様にして表題の化合物121mg (収率63%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.36–2.58 (6H, m), 2.73–2.85 (2H, m), 2.94 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.62 (2H, s), 4.81 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.68–6.80 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.42–7.50 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.20 (1H, s)

MS (TSP) : 471 (M^++1)

実施例110

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[4–(イミダゾ

[5, 1-b] チアゾール-5-イル-メチル) ピペラジン-1-イル] -1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-ブタノール

5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1塩酸塩7.7mg (0.41mmol)、塩化チオニル0.05ml (0.7mmol)、合成例202の表題化合物54.2mg (0.16mmol) 及び炭酸カリウム50mg (0.36mmol) を用い、実施例108と同様にして表題の化合物9.1mg (収率12%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.39-2.66 (6H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 2.91 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.94 (2H, s), 4.79 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.87 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.66-6.79 (3H, m), 6.90 (1H, s), 7.36-7.50 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.97 (1H, s)
 MS (TSP): 471 (M^++1)

実施例111

(2R, 3R) -3-[4-(3-ジフルオロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチル) ピペラジン-1-イル] -2-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-ブタノール

合成例179の表題化合物28.6mg (0.19mmol)、塩化チオニル0.03ml (0.4mmol)、合成例202の表題化合物41mg (0.14mmol) 及び炭酸カリウム40mg (0.29mmol) を用い、実施例108と同様にして表題の化合物52.1mg (収率74%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.40-2.68 (6H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 2.96 (1H,

q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.61 (2H, s), 4.81 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.89 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.66–6.78 (2H, m), 7.04 (1H, t, $J=54.0\text{ Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.38–7.49 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.07 (1H, s)

MS (TSP) : 507 (M^++1)

実施例 112

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–[4–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–7–イル–メチル)ピペラジン–1–イル]–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 1 の表題化合物 30 mg (0.2 mmol) 及び合成例 202 の表題化合物 50 mg (0.18 mmol) の 1, 2–ジクロロエタン (2 ml) 溶液に酢酸 0.03 ml (0.53 mmol) 及び水素化トリアセチルホウ素ナトリウム 57 mg (0.27 mmol) を添加し、室温にて 16 時間攪拌した。溶媒を留去後酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィ– (酢酸エチル : エタノール = 5 : 1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 21.2 mg (収率 25%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.38–2.68 (6H, m), 2.72–2.85 (2H, m), 2.90 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.69 (2H, s), 4.78 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 4.87 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.66–6.80 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.40–7.51 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, s)

MS (TSP) : 471 (M^++1)

実施例 113

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (2 - ホルミルア
ミノメチル - 4 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イル - メチルチオ) - 1
- (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

合成例 239 の表題化合物 80 mg (0.312 mmol) の無水メタノール (1 ml) 溶液に氷冷下、ナトリウムメチラート 28% メタノール溶液 60 mg (0.312 mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に (2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシラン 65.4 mg (0.26 mmol) を加え、実施例 20 と同様にして表題の化合物 86.2 mg (収率 65%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.22 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.21 (2H, s), 4.74 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.09 (1H, s), 6.47 (1H, brs), 6.67-6.77 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.31 (1H, s)

MS (TSP): 508 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 114

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (3 - トリフルオロメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル - メチルチオ) - 2 - ブタノール

実施例 113 の表題化合物 80 mg (0.158 mmol) のトルエン (3 ml) 溶液にオキシ塩化リン 0.074 ml (0.788 mmol) を加え、合成例 24 と同様にして表題の化合物 35.4 mg (収率 46%) を無色アモルファスと

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.32 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.18 (2H, s), 4.82 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 5.18 (1H, s), 6.67–6.77 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.01 (1H, s)

MS (HR): 490 (M^++1)

実施例 115

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(3–エチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

(2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル) オキシラン 243 mg (0.967 mmol)、合成例 207 の表題化合物 230 mg (1.16 mmol) 及びナトリウムメチラート 28%メタノール溶液 224 mg (1.16 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 330 mg (収率 76%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.85 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.28 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.92 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.01 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.79 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.14 (1H, brs), 6.65–6.78 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.92 (1H, s)

MS (TSP) : 450 ($M^+ + 1$)

実施例 116

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-エチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 197 mg (0.785 mmol)、合成例 209 の表題化合物 200 mg (0.942 mmol) 及びナトリウムメチラート 28%メタノール溶液 182 mg (0.942 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 297 mg (収率 82%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.73 (3H, s), 2.88 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.89 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.08 (1H, brs), 6.66-6.92 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, s)

MS (TSP) : 464 ($M^+ + 1$)

実施例 117

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-メトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2 - (1

H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 370 mg (1.47 mmol)、合成例 214 の表題化合物 321 mg (1.62 mmol) 及びナトリウムメチラート 28%メタノール溶液 313 mg (1.62 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 409 mg (収率 60%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.30 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.41 (3H, s), 3.99 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.62 (2H, s), 4.81 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 5.17 (1H, brs), 6.65–6.78 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.32–7.42 (1H, m), 7.79 (2H, s), 8.03 (1H, s)

MS (TSP) : 466 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 118

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-プロピルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 217 mg (0.863 mmol)、合成例 219 の表題化合物 220 mg (1.04 mmol) 及びナトリウムメチラート 28%メタノール溶液 200 mg (1.04 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 358 mg (収率 89%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.77 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.28 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.97 (1H,

d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.13 (1H, brs), 6.66–6.77 (2H, m), 7.09 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.90 (1H, s)
 MS (TSP) : 464 (M^++1)

実施例 119

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(3–プロピル–5–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

(2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル) オキシラン 301mg (1.20mmol)、合成例 223 の表題化合物 305mg (1.44mmol) 及びナトリウムメチラート 28%メタノール溶液 277mg (1.44mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 500mg (収率 87%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.70 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.89 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.14 (1H, brs), 6.67–6.77 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.78 (2H, s)

MS (TSP) : 478 (M^++1)

実施例 120

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-イソプロピルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 207 mg (0.824 mmol)、合成例 228 の表題化合物 210 mg (0.989 mmol) 及びナトリウムメチラート 28%メタノール溶液 191 mg (0.989 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 234 mg (収率 61%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.45 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.28 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.36 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.11 (1H, brs), 6.66-6.77 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.02 (1H, s)

MS (TSP): 464 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 121

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-イソプロピル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) オキシラン 148 mg (0.589 mmol)、合成例 232 の表題化合物 150 mg (0.706 mmol) 及びナトリウムメチラート 28%メタノール溶液 136 mg (0.706 mmol) を用い、実施例 20 と同様にして表題の化合物 168 mg (収率 60%) を

無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.48 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.35 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.62 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.85 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.15 (1H, brs), 6.67–6.77 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.33–7.41 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s)

MS (TSP) : 478 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例122

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(3–エチル–5–トリフルオロメチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例234の表題化合物60mg (0.24mmol)、塩化チオニル0.026ml (0.36mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール84mg (0.295mmol) 及びナトリウムメチラート28%メタノール溶液74mg (0.383mmol) を用い、実施例59と同様にして表題の化合物128mg (収率84%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.97 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.31 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.16 (1H, s), 6.67–6.78 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.33–7.42 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (TSP) : 518 ($M^+ + 1$)

実施例 123

(E) - (2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 5 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール (実施例化合物 123A) 及び (Z) - (2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 5 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール (実施例化合物 123B)

合成例 244 の表題化合物 102 mg (0.242 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) の懸濁液に -78°C にてカリウム-*t*-ブトキシド 57 mg (0.518 mmol) を加え、同温度で 15 分間攪拌後、室温に昇温しさらに 15 分間攪拌した。反応溶液を -78°C に冷却し文献記載の方法 (Chem. Pharm. Bull. 46, (4), 623 (1998)) に従い合成した (2R, 3R) - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-4- (1H-1, 2, 4, -トリアゾール-1-イル) ブチルアルデヒド 68 mg (0.242 mmol) を加え、同温で 15 分間攪拌後、室温に昇温しさらに 15 分間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 19 : 1 で溶出) にて精製し、実施例化合物 123A 20 mg (収率 21%) 及び実施例化合物 123B 20 mg (収率 21%) を得た。

実施例化合物 123A : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.88-2.98 (1H, m), 4.44 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 4.85 (1H, d, $J = 14.3 \text{ Hz}$), 4.93 (1H, s), 6.20 (1H, dd, $J = 15.7$ and 9.3 Hz), 6.56 (1

H, d, $J=15.7$ Hz), 6.68–6.82 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.36–7.48 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, s)

MS (TSP) : 402 (M^++1)

実施例化合物123B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 3.47–3.60 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.88 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.94 (1H, s), 6.09 (1H, br t, $J=11.3$ Hz), 6.47 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 6.66–6.83 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.36–7.46 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.99 (1H, s)

MS (TSP) : 402 (M^++1)

実施例124

(E) – (2R, 3S) – 2 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 5 – (イミダゾ [5, 1 – b] チアゾール – 3 – イル) – 3 – メチル – 1 – (1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 4 – ペンテン – 2 – オール (実施例化合物124A) 及び (Z) – (2R, 3S) – 2 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 5 – (イミダゾ [5, 1 – b] チアゾール – 3 – イル) – 3 – メチル – 1 – (1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 4 – ペンテン – 2 – オール (実施例化合物124B)

合成例244と同様の方法で合成した (イミダゾ [5, 1 – b] チアゾール – 3 – イル) メチルトリフェニルホスホニウムクロリド塩酸塩 94.3 mg (0.2 mmol)、カリウム – t – ブトキシド 44.9 mg (0.4 mmol) 及び (2R, 3R) – 3 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 3 – ヒドロキシ – 2 – メチル – 4 – (1H – 1, 2, 4, – トリアゾール – 1 – イル) ブチルアルデヒド 56.2 mg (0.2 mmol) を用い、実施例123と同様にして実施例化合物

124A 2.6 mg (収率3.3%) 及び実施例化合物124B 2.6 mg (収率3.3%) を得た。

実施例化合物124A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.95–3.01 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.89 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.03 (1H, brs), 6.56 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J=8.0$ and 1.0 Hz), 6.71–6.82 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.39–7.48 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.29 (1H, s)

MS (FAB^+): 402 (M^++1)

実施例化合物124B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.42–3.48 (1H, m), 4.42 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.74 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 5.06 (1H, brs), 6.39–6.44 (1H, m), 6.43 (1H, s), 6.68–6.80 (2H, m), 6.76 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.38–7.47 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (FAB^+): 402 (M^++1)

実施例125

(E) – (2R, 3S) – 2 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 5 – (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール – 5 – イル) – 3 – メチル – 1 – (1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 4 – ペンテン – 2 – オール (実施例化合物125A) 及び (E) – (2R, 3R) – 2 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 5 – (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール – 5 – イル) – 3 – メチル – 1 – (1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 4 – ペンテン – 2 – オール (実施例化合物125B)

合成例 244 と同様の方法で合成した (イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル) メチルトリフェニルホスホニウムクロリド塩酸塩 99 mg (0.23 mmol)、カリウム-*t*-ブトキシド 56 mg (0.50 mmol) 及び (2R, 3R)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(1H-1, 2, 4, -トリアゾール-1-イル) ブチルアルデヒド 66 mg (0.23 mmol) を用い、実施例 123 と同様にして実施例化合物 125 A 14 mg (収率 15%) 及び実施例化合物 125 B 6 mg (収率 6.4%) を得た。

実施例化合物 125 A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.95–3.05 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.87 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 4.96 (1H, s), 6.60–6.79 (4H, m), 6.92 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.39–7.48 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (TSP): 402 (M^++1)

実施例化合物 125 B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.98–3.07 (1H, m), 4.56 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 4.91 (1H, s), 5.02 (1H, d, $J=13.8\text{ Hz}$), 6.20–6.35 (2H, m), 6.67–6.75 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.39–7.48 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (TSP): 402 (M^++1)

実施例 126

(E)-(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-(3-エチル-5-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル)-3-メチル

—1—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)—4—ペンテン—2—オール

合成例248の表題化合物183mg (0.356mmol)、カリウム—t—ブトキシド79.8mg (0.711mmol)及び(2R, 3R)—3—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—ヒドロキシ—2—メチル—4—(1H—1, 2, 4, —トリアゾール—1—イル)ブチルアルデヒド100mg (0.356mmol)を用い、実施例123と同様にして表題の化合物56mg (収率35%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (3H, d, J=6.9Hz), 1.31 (3H, t, J=7.5Hz), 2.72 (3H, s), 2.88–3.00 (1H, m), 2.95 (2H, q, J=7.5Hz), 4.45 (1H, d, J=14.3Hz), 4.85 (1H, d, J=14.3Hz), 4.92 (1H, s), 6.10 (1H, ddd, J=15.4, 9.3 and 1.2Hz), 6.56 (1H, d, J=15.4Hz), 6.70–6.80 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.38–7.47 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (FAB⁺): 444 (M⁺+1)

実施例127

(E)—(2R, 3S)—2—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—メチル—5—(3—メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール—2—イル)—1—(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル)—4—ペンテン—2—オール

合成例251の表題化合物89.7mg (0.185mmol)、カリウム—t—ブトキシド41.5mg (0.370mmol)及び(2R, 3R)—3—(2, 4—ジフルオロフェニル)—3—ヒドロキシ—2—メチル—4—(1H—1, 2, 4, —トリアゾール—1—イル)ブチルアルデヒド52mg (0.185mmol)を用い、実施例123と同様にして表題の化合物11.5mg (収率15%)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.46 (3H, s), 2.88–3.02 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.86 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.92 (1H, brs), 6.13 (1H, dd, $J=15.7$ and 9.3 Hz), 6.59 (1H, d, $J=15.7\text{ Hz}$), 6.71–6.80 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.39–7.47 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, s)
MS (TSP): 416 (M^++1)

実施例128

(2R, 3R)–4–ブトキ–2–(2, 4–ジフロオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

文献記載の方法 (特開平11–80135) に従って合成した (2S, 3R)–3–(2, 4–ジフルオロフェニル)–2–メチル–4–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–1, 3–ブタンジオール 283mg (1mmol) のアセトニトリル (10ml) 溶液にトリフェニルホスフィン 420mg (1.6mmol) 及び四臭化炭素 (497mg, 1.5mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。アセトニトリル留去後、酢酸エチル 30ml を加え水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (トルエン: アセトン=2:1で溶出) にて精製し、表題の化合物 235mg (収率68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.50–2.62 (1H, m), 3.28 (1H, brt, $J=10.1\text{ Hz}$), 3.92 (1H, dd, $J=10.1$ and 4.0 Hz), 4.62 (1H, d, $J=13.7\text{ Hz}$), 5.02 (1H, s), 5.04 (1H, d, $J=13.7\text{ Hz}$), 6.68–6.78 (2H, m), 7.33–7.41 (1H, m),

7. 78 (1H, s), 7. 85 (1H, s)

MS (ESI) : 346 ($M^+ + 1$)

実施例129

(2R, 3R) - 4 - アセチルチオ - 2 - (2, 4 - ジフロオロフェニル) - 3 -
メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

実施例128の表題化合物235mg (0. 679mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml) 溶液にチオ酢酸カリウム116mg (1. 02mmol) を加え、室温にて13時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル20mlを加え水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチル留去後シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1で溶出)にて精製し、表題の化合物223mg (収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 79 (3H, d, $J=6. 9\text{ Hz}$), 2. 20-2. 32 (1H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 67 (1H, dd, $J=13. 9$ and $9. 7\text{ Hz}$), 3. 53 (1H, dd, $J=13. 9$ and $3. 0\text{ Hz}$), 4. 77 (1H, d, $J=14. 3\text{ Hz}$), 4. 90 (1H, s), 5. 05 (1H, d, $J=14. 3\text{ Hz}$), 6. 65-6. 76 (2H, m), 7. 32-7. 41 (1H, m), 7. 78 (1H, s), 7. 84 (1H, s)
 MS (FAB $^+$) : 342 ($M^+ + 1$)

実施例130

(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフロオロフェニル) - 4 - メルカプト - 3 -
メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

実施例129の表題化合物110mg (0. 322mmol) のメタノール(5ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液0. 354ml (0. 354mmol) を加え、室温にて10分間攪拌した。反応溶液に1N塩酸0. 354ml (0.

354 mmol)を加えた後、メタノールを留去した。酢酸エチル30 mlを加え水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチル留去し、表題の化合物90.5 mg (収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.50 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.18–2.32 (1H, m), 2.41–2.52 (1H, m), 3.00–3.11 (1H, m), 4.58 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 4.93 (1H, brs), 5.02 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 6.65–6.78 (2H, m), 7.32–7.43 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB^+): 300 (M^++1)

実施例131

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–4–(3–エチル–5–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例130の表題化合物20 mg (0.0668 mmol)のエタノール(5 ml)溶液に、合成例247の表題化合物20.1 mg (0.0802 mmol)及びナトリウムメチラート28%メタノール溶液32 mg (0.167 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。エタノール留去後、酢酸エチル15 mlを加え水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを留去後得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1で溶出)にて精製し、表題の化合物17 mg (収率53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.24–2.35 (1H, m), 2.47 (1H, dd, $J=12.6$ and 9.1 Hz), 2.72 (3H, s), 2.88 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.07 (1H, dd, $J=12.6$ and 3.6 Hz), 3.73 (2H, s), 4.54 (1H, d, $J=14.$

3 Hz), 4.95 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.97 (1H, s),
 6.65–6.76 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.33–7.42
 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, s)
 MS (TSP) : 478 (M^++1)

実施例 132

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–4–(イミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例 130 の表題化合物 45 mg (0.150 mmol)、合成例 243 の表題化合物 34.6 mg (0.165 mmol) 及びナトリウムメチラート 28% メタノール溶液 63.8 mg (0.331 mmol) を用い、実施例 131 と同様にして表題の化合物 53.7 mg (収率 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 2.23–2.35 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=12.6$ and 9.1 Hz), 3.05 (1H, dd, $J=12.6$ and 3.5 Hz), 3.74 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 3.80 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 4.51 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 4.94 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 5.01 (1H, s), 6.65–6.76 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.92 (1H, s)
 MS (FAB $^+$) : 436 (M^++1)

実施例 133

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–4–(3–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例130の表題化合物45mg (0.150mmol)、合成例250の表題化合物36.9mg (0.165mmol) 及びナトリウムメチラート28%メタノール溶液63.8mg (0.331mmol) を用い、実施例131と同様にして表題の化合物51.6mg (収率76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.22–2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=12.6$ and 9.1Hz), 3.05 (1H, dd, $J=12.6$ and 3.5Hz), 3.76 (2H, s), 4.51 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.99 (1H, s), 6.65–6.76 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.85 (1H, s)
 MS (FAB^+): 450 (M^++1)

実施例134

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–4–(7–メチルチオイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例130の表題化合物70mg (0.234mmol)、合成例243と同様の方法で合成した2–クロロメチル–7–メチルチオイミダゾ[5, 1–b]チアゾール塩酸塩66mg (0.257mmol) 及びナトリウムメチラート28%メタノール溶液99mg (0.514mmol) を用い、実施例131と同様にして表題の化合物96mg (収率85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.22–2.37 (1H, m), 2.41 (1H, dd, $J=12.6$ and 9.1Hz), 2.43 (3H, s), 3.05 (1H, dd, $J=12.6$ and 3.5Hz), 3.74 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 4.96

(1H, d, $J=14.2$ Hz), 5.03 (1H, s), 6.65–6.76 (2H, m), 7.32–7.41 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, s)
 MS (FAB⁺) : 482 (M⁺+1)

実施例 135

(2R, 3R)–4–(7–クロロイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例 130 の表題化合物 70 mg (0.234 mmol)、合成例 243 と同様の方法で合成した 7–クロロ–2–クロロメチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール塩酸塩 53.3 mg (0.257 mmol) 及びナトリウムメチラート 28%メタノール溶液 99 mg (0.514 mmol) を用い、実施例 131 と同様にして表題の化合物 101 mg (収率 92%) を得た。

¹H–NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.2–2.35 (1H, m), 2.40 (1H, dd, $J=12.6$ and 9.1 Hz), 3.04 (1H, dd, $J=12.6$ and 3.5 Hz), 3.74 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 3.80 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.51 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.97 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 5.03 (1H, s), 6.65–6.77 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.35–7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s)
 MS (FAB⁺) : 470 (M⁺+1)

実施例 136

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–4–(5–メチルチオイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1

-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

実施例130の表題化合物37mg (0.125mmol)、合成例243と同様の方法で合成した2-クロロメチル-5-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール塩酸塩35mg (0.137mmol) 及びナトリウムメチラート28%メタノール溶液53mg (0.274mmol) を用い、実施例131と同様にして表題の化合物43.4mg (収率73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.22-2.37 (1H, m), 2.44 (1H, dd, $J=12.6$ and 9.1 Hz), 2.53 (3H, s), 3.05 (1H, dd, $J=12.6$ and 3.3 Hz), 3.75 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 5.02 (1H, s), 6.66-6.76 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (FAB⁺): 482 (M^++1)

実施例137

(2R, 3R)-4-(5-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

実施例130の表題化合物66mg (0.22mmol)、合成例243と同様の方法で合成した5-クロロ-2-クロロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール塩酸塩46mg (0.22mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液0.88ml (0.44mmol) を用い、実施例131と同様にして表題の化合物77mg (収率75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.25-2.37 (1H, m), 2.43 (1H, dd, $J=12.6$ and 9.1 Hz), 2.53 (3H, s), 3.05 (1H, dd, $J=12.6$ and 3.3 Hz), 3.75 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 4.52 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=13.9\text{ Hz}$), 5.02 (1H, s), 6.66-6.76 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.32-7.41 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, s)

3 Hz), 3.05 (1H, dd, $J=12.6$ and 3.3 Hz), 3.75 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 3.81 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 4.95 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.07 (1H, s), 6.66–6.77 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.33–7.42 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (HR) : 470 (M^{++1})

実施例138

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–4–(3–イソプロピルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

実施例130の表題化合物90mg (0.301mmol)、合成例226及び243と同様の方法で合成した2–クロロメチル–3–イソプロピルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール塩酸塩83mg (0.331mmol) 及びナトリウムメチラート28%メタノール溶液128mg (0.662mmol) を用い、実施例131と同様にして表題の化合物92.5mg (収率64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.45 (6H, d, $J=7.1$ Hz), 2.35–2.40 (1H, m), 2.46 (1H, dd, $J=12.3$ and 9.1 Hz), 3.08 (1H, dd, $J=12.3$ and 3.6 Hz), 3.36 (1H, m), 3.77 (2H, m), 4.54 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 4.97 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 5.00 (1H, brs), 6.65–6.76 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (TSP) : 478 (M^{++1})

実施例 139

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 4 - (3-エチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メトキシ) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2S, 3R) - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 3-ブタンジオール 56.6 mg (0.2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に水素化ナトリウム 35.2 mg (0.88 mmol, 60% in oil) を加え、50℃にて1時間攪拌した後、合成例 247 の表題化合物 111 mg (0.44 mmol) を加え、さらに同温にて3時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル 10 ml を加え水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 19:1 で溶出) にて精製し、表題の化合物 49 mg (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.79 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.31 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.43-2.53 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.92 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J=9.6$ and 3.7 Hz), 3.87 (1H, dd, $J=9.6$ and 6.6 Hz), 4.54 (2H, s), 4.71 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 4.81 (1H, s), 4.91 (1H, d, $J=14.3$ Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (TSP): 462 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 140

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 4 - (イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メトキシ) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2S, 3R) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 3 - ブタンジオール 28.3 mg (0.1 mmol)、水素化ナトリウム 8.8 mg (0.22 mmol, 60% in oil) 及び合成例 243 の表題化合物 23 mg (0.11 mmol) を用い、実施例 139 と同様にして表題の化合物 22 mg (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.44 - 2.56 (1H, m), 3.59 (1H, dd, $J=9.6$ and 3.8 Hz), 3.90 (1H, dd, $J=9.6$ and 6.7 Hz), 4.60 (2H, s), 4.71 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 4.82 (1H, brs), 4.91 (1H, d, $J=14.1\text{ Hz}$), 6.67 - 6.77 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.30 - 7.38 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.96 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 420 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例 141

(2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 4 - (3 - メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール - 2 - イル - メトキシ) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - ブタノール

(2S, 3R) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 3 - ブタンジオール 28.3 mg (0.1 mmol)、水素化ナトリウム 17.6 mg (0.44 mmol, 60% in oil) 及び合成例 250 の表題化合物 49.1 mg (0.22 mmol) を用い、実施例 139 と同様にして表題の化合物 22 mg (収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.44 (3H, s), 2.46 - 2.55 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J

=9.6 and 3.7 Hz), 3.88 (1H, dd, J=9.6 and 6.6 Hz), 4.58 (2H, s), 4.71 (1H, d, J=14.3 Hz), 4.82 (1H, s), 4.90 (1H, d, J=14.3 Hz), 6.67-6.76 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.29-7.39 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.89 (1H, s)
 MS (FAB⁺) : 434 (M⁺+1)

実施例 142

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-4- (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル-メトキシ) - 1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2S, 3R) - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-メチル-4- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 3-ブタンジオール 56.6 mg (0.2 mmol)、水素化ナトリウム 35.2 mg (0.88 mmol, 60% in oil) 及び合成例 243 と同様の方法で合成した 2-クロロメチル-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール塩酸塩 112 mg (0.44 mmol) を用い、実施例 139 と同様にして表題の化合物 16.5 mg (収率 18%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (3H, d, J=7.1 Hz), 2.43 (3H, s), 2.46-2.55 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J=9.4 and 3.9 Hz), 3.92 (1H, dd, J=9.4 and 7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 4.71 (1H, d, J=14.3 Hz), 4.82 (1H, s), 4.90 (1H, d, J=14.3 Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.95 (1H, s)
 MS (FAB⁺) : 466 (M⁺+1)

実施例 143

(2R, 3S) - 4 - (7-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メトキシ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2S, 3R) - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 3-ブタンジオール 56.6 mg (0.2 mmol)、水素化ナトリウム 35.2 mg (0.88 mmol, 60% in oil) 及び合成例 243 と同様の方法で合成した 7-クロロ-2-クロロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール塩酸塩 91.1 mg (0.44 mmol) を用い、実施例 139 と同様にして表題の化合物 42 mg (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.46-2.57 (1H, m), 3.56 (1H, dd, $J=9.5$ and 3.9 Hz), 3.93 (1H, dd, $J=9.5$ and 7.1 Hz), 4.59 (2H, s), 4.70 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.83 (1H, s), 4.92 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 6.69-6.78 (2H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (FAB $^+$): 454 (M^++1)

実施例 144

(2R, 3S) - 4 - (5-クロロイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メトキシ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

(2S, 3R) - 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-メチル-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 1, 3-ブタンジオール 34 mg (0.121 mmol)、水素化ナトリウム 19 mg (0.48 mmol, 60%

in oil) 及び合成例 243 と同様の方法で合成した 5-クロロ-2-クロロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール塩酸塩 25 mg (0.121 mmol) を用い、実施例 139 と同様にして表題の化合物 16.5 mg (収率 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.45–2.57 (1H, m), 3.57 (1H, dd, $J=9.6$ and 3.9 Hz), 3.92 (1H, dd, $J=9.6$ and 7.1 Hz), 4.60 (2H, s), 4.71 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 4.81 (1H, s), 4.92 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 6.69–6.77 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.30–7.39 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (TSP): 454 (M^++1)

実施例 145

(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[(E)-3-(3-エチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)アリルチオ]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

合成例 254 の表題化合物 78 mg (0.30 mmol)、塩化チオニル 0.05 ml (0.69 mmol)、(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール 55 mg (0.19 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 1 ml (0.5 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 76 mg (収率 80%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.73 (3H, s), 2.96 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.27 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.39–3.55 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.10 (1H,

d, $J=14.3\text{ Hz}$), 5.90 (1H, dt, $J=6.8$ and 15.3 Hz), 6.56 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 6.66–6.76 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, s)

MS (HR) : 490 (M^++1)

実施例 146

(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–(3–エチル–7–メチルチオイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例 258 の表題化合物 40 mg (0.18 mmol)、塩化チオニル 0.03 ml (0.41 mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール 44 mg (0.15 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラートメタノール溶液 0.8 ml (0.4 mmol) を用い、実施例 59 と同様にして表題の化合物 74 mg (収率 98%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.43 (3H, s), 2.83 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.30 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=14.6\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.21 (1H, s), 6.67–6.78 (2H, m), 7.34–7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (HR) : 496 (M^++1)

実施例 147

(2R, 3R) - 3 - (7-クロロ-3-エチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例260の表題化合物29mg (0.13mmol)、塩化チオニル0.02ml (0.27mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール32mg (0.11mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液0.56ml (0.28mmol) を用い、実施例59と同様にして表題の化合物4.9mg (収率90%) を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, d, J=6.9Hz), 1.32 (3H, t, J=7.5Hz), 2.81 (2H, q, J=7.5Hz), 3.29 (1H, q, J=6.9Hz), 3.92 (1H, d, J=14.6Hz), 4.02 (1H, d, J=14.6Hz), 4.81 (1H, d, J=14.2Hz), 5.05 (1H, d, J=14.2Hz), 5.20 (1H, s), 6.67-6.78 (2H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s)

MS (HR): 484 (M⁺+1)

実施例148

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (3-エチル-5-メチル-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例264の表題化合物37mg (0.15mmol)、塩化チオニル0.03ml (0.41mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メルカプト-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール36mg (0.13mmol) 及び0.5Mナトリウムメチラ

ートメタノール溶液0.64ml (0.32mmol)を用い、実施例59と同様にして表題の化合物57mg (収率90%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.87 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.30 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.90 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 4.84 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, s), 6.68–6.78 (2H, m), 7.34–7.42 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, s)

MS (HR): 510 (M^++1)

実施例149

(2R, 3R)–3–(7–クロロ–3–エチル–5–メチルイミダゾ[5, 1–b]チアゾール–2–イル–メチルチオ)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール

合成例266の表題化合物57mg (0.25mmol)、塩化チオニル0.04ml (0.55mmol)、(2R, 3R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メルカプト–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–2–ブタノール65mg (0.23mmol)及び0.5Mナトリウムメチラートメタノール溶液1.2ml (0.6mmol)を用い、実施例59と同様にして表題の化合物102mg (収率90%)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.69 (3H, s), 2.86 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.88 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 5.14 (1H, s), 6.68–6.78 (2H, m), 7.33–7.42

(1H, m), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (HR) : 498 ($M^+ + 1$)

実施例150

(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (5-ヨード-7-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例268の表題化合物28mg (0.10mmol)、塩化チオニル0.02ml (0.27mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - メルカプト - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール26mg (0.09mmol) 及びトリエチルアミン0.2ml (1.43mmol) を用い、実施例64と同様にして表題の化合物15mg (収率30%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 3.29 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 5.14 (1H, s), 6.68-6.78 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.33-7.41 (1H, m), 7.79 (2H, s)

MS (HR) : 562 ($M^+ + 1$)

実施例151

(2R, 3R) - 3 - (5-シアノ-7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル-メチルチオ) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-ブタノール

合成例272の表題化合物40mg (0.21mmol)、塩化チオニル0.04ml (0.55mmol)、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフ

エニル) - 3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)
-2-ブタノール 54 mg (0.19 mmol) 及びトリエチルアミン 0.15
ml (1.08 mmol) を用い、実施例 64 と同様にして表題の化合物 54 m
g (収率 63%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.3
8 (3H, s), 3.32 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d,
 $J=15.2\text{ Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 4.85 (1
H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.
21 (1H, s), 6.69-6.79 (2H, m), 7.34-7.42 (1
H, m), 7.62 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, s)
MS (HR): 461 (M^++1)

実施例 152

(2R, 3R) - 3-(5-ブロモ-7-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾ
ール-2-イル-メチルチオ)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1
H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール

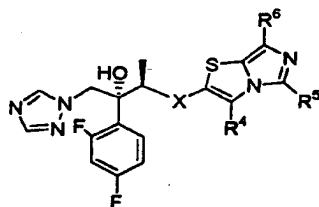
合成例 274 の表題化合物 27 mg (0.11 mmol)、塩化チオニル 0.
02 ml (0.28 mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフ
ェニル)-3-メルカプト-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)
-2-ブタノール 28 mg (0.10 mmol) 及び 0.5 M ナトリウムメチラ
ートメタノール溶液 0.56 ml (0.28 mmol) を用い、実施例 59 と同
様にして表題の化合物 42 mg (収率 83%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.3
2 (3H, s), 3.29 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.93 (1H, d,
 $J=14.7\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 4.81 (1
H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=14.4\text{ Hz}$), 5.
14 (1H, s), 6.69-6.77 (2H, m), 7.18 (1H, s),

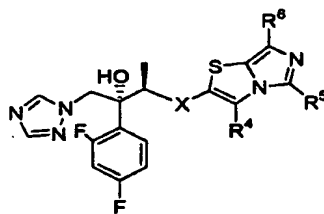
7.34-7.40 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (HR) : 514 ($M^+ + 1$)

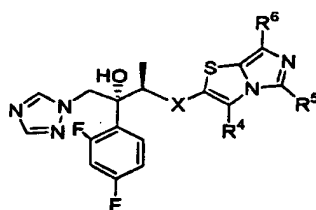
以下に、上記実施例及び合成例で製造した化合物の構造式を示す。



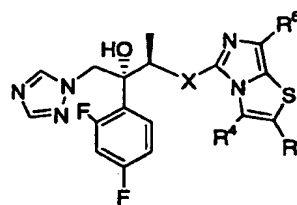
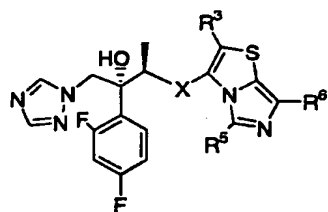
实施例 化合物	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	实施例 化合物	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶
31	SCH ₂	H	H	H	57	S(CH ₂) ₅	CH ₃	H	H
32	S	H	H	H	58	SCH ₂	H	H	Cl
33	SCH ₂	H	CH ₃	H	59	SCH ₂	H	H	SCH ₃
34	SCH ₂	H	CF ₃	H	60	SCH ₂	H	H	CH(OCH ₃) ₂
36	SCH ₂	H	4-ClPh	H	61	SCH ₂	H	H	CHO
38A, 38B	SC ⁺ HCH ₃	H	H	H	62	S(CH ₂) ₄	CH ₃	H	H
39	SCH ₂	CH ₃	H	H	63	SCH ₂	H	H	SO ₂ CH ₃
40	SCH ₂	CH ₃	CH ₃	H	64	SCH ₂	H	H	CN
41	S(CH ₂) ₃	H	H	H	65	SCH ₂	H	CN	H
44	NHCO	H	H	H	66	SCH ₂	H	H	F
46	NHCH ₂	H	H	H	67	SCH ₂	H	Cl	H
50	S(CH ₂) ₃	CH ₃	H	H	68	SCH ₂	H	SCH ₃	H
51	SCH ₂ CH:CH	H	H	H	69	SCH ₂	H	SO ₂ CH ₃	H
52	SCH ₂	H	H	CH ₂ OH	70	SCH ₂	H	SOCH ₃	H
53	SCH ₂	H	CH ₂ OH	H	71	SCH ₂	H	Cl	Cl
54	S(CH ₂) ₂	CH ₃	H	H	72	S(CH ₂) ₅	H	H	H
55	SCH ₂	H	CH(OCH ₃) ₂	H	73	SCH ₂ (CH:CH) ₂	H	H	H
56	SCH ₂	H	CHO	H	74	SCH ₂	H	SCH ₃	SCH ₃

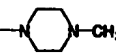


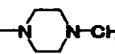
实施例 化合物	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	实施例 化合物	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶
75	S(CH ₂) ₄	H	H	H	95	SCH ₂ CH:CH	CH ₃	H	H
76	SCH ₂ CH:CH	H	SCH ₃	H	96	SCH ₂	CH ₂ F	H	H
77	SCH ₂	H	Cl	CN	97	SCH ₂	CHF ₂	H	H
78	SCH ₂	H	SCH ₃	CN	98	SCH ₂	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
79	SCH ₂ CH:CH	H	H	Cl	99	SCH ₂	CH ₂ OH	H	H
80	SCH ₂ CH:CH	H	H	SCH ₃	100	SCH ₂	CONH ₂	H	H
81	SCH ₂ CH:CH	H	Cl	H	101	SCH ₂	CN	H	H
82	SCH ₂ CH:CH	H	Cl	Cl	102	SCH ₂	H	SCH ₂ CH ₃	H
83	SCH ₂	H	SCH ₃	Cl	103	SCH ₂	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H
84	SCH ₂	H	Cl	SCH ₃	104	SCH ₂	H	SCH(CH ₂) ₂	H
85	SCH ₂	H	COCH ₃	H	105	SCH ₂	H	H	CH ₃
86	SCH ₂	H	H	COCH ₃	106	SCH ₂	H	Cl	CH ₃
87	SCH ₂	H	CN	Cl	107	SCH ₂	H	SCH ₃	CH ₃
88	SCH ₂	H	CN	CN	108		H	H	H
89A, 89B	SOCH ₂	H	H	H	111		CHF ₂	H	H
89C	SO ₂ CH ₂	H	H	H	114	SCH ₂	CF ₃	H	H
93	SCH ₂	H	Ph	H	115	SCH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H
94	SCH ₂	H	4-CNPh	H	116	SCH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H



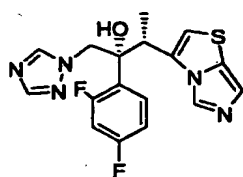
实施例 化合物	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	实施例 化合物	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶
117	SCH ₂	CH ₂ OCH ₃	H	H	139	CH ₂ OCH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
118	SCH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	140	CH ₂ OCH ₂	H	H	H
119	SCH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	141	CH ₂ OCH ₂	CH ₃	H	H
120	SCH ₂	CH(CH ₃) ₂	H	H	142	CH ₂ OCH ₂	H	H	SCH ₃
121	SCH ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	143	CH ₂ OCH ₂	H	H	Cl
122	SCH ₂	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H	144	CH ₂ OCH ₂	H	Cl	H
123A	(E)-CH:CH	H	H	H	145	SCH ₂ CH:CH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
123B	(Z)-CH:CH	H	H	H	146	SCH ₂	CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃
126	(E)-CH:CH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	147	SCH ₂	CH ₂ CH ₃	H	Cl
127	(E)-CH:CH	CH ₃	H	H	148	SCH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	SCH ₃
131	CH ₂ SCH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	149	SCH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl
132	CH ₂ SCH ₂	H	H	H	150	SCH ₂	H	I	CH ₃
133	CH ₂ SCH ₂	CH ₃	H	H	151	SCH ₂	H	CN	CH ₃
134	CH ₂ SCH ₂	H	H	SCH ₃	152	SCH ₂	H	Br	CH ₃
135	CH ₂ SCH ₂	H	H	Cl					
136	CH ₂ SCH ₂	H	SCH ₃	H					
137	CH ₂ SCH ₂	H	Cl	H					
138	CH ₂ SCH ₂	CH(CH ₃) ₂	H	H					

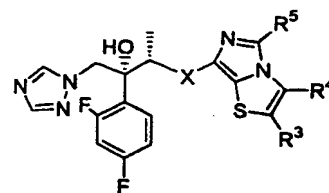
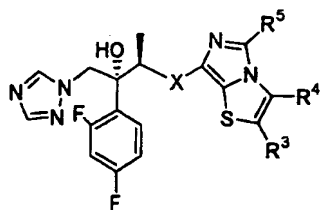


实施例 化合物	X	R ²	R ⁵	R ⁶
1A		H	H	H
25	SCH ₂	H	H	H
26A, 26B	SOCH ₂	H	H	H
27	SO ₂ CH ₂	H	H	H
45	NHCO	H	H	H
49	NHCH ₂	H	H	H
90	S(CH ₂) ₂	H	H	H
109		H	H	H
124A	(E)-CH:CH	H	H	H
124B	(Z)-CH:CH	H	H	H

实施例 化合物	X	R ³	R ⁴	R ⁵
17A		H	H	H
18		H	H	Cl
20	S	H	H	H
21A	SO	H	H	H
21B	SO ₂	H	H	H
22	SCH ₂	H	H	H
23A, 23B	SOCH ₂	H	H	H
24	SO ₂ CH ₂	H	H	H
37	S	CHF ₂	H	H
43	NHCO	H	H	H
47	NHCH ₂	H	H	H
91	S(CH ₂) ₂	H	H	H
92	S(CH ₂) ₃	H	H	H
110		H	H	H
125A	CH:CH	H	H	H

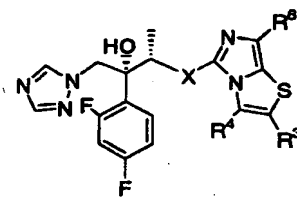
实施例 化合物1B



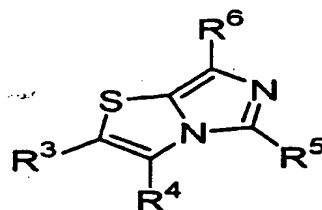


实施例 化合物	X	R ³	R ⁴	R ⁵
2A		H	H	H
3		H	H	Cl
4		H	H	Br
8A		H	H	CH ₃
9A		CH ₃	H	H
10		CH ₃	H	Cl
11A		H	H	CF ₃
12A		H	H	SCH ₃
13		H	H	SO ₂ CH ₃
15A		H	CH ₃	H
16A		H	CHF ₂	H
28	SCH ₂	H	H	H
29A, 29B	SOCH ₂	H	H	H
30	SO ₂ CH ₂	H	H	H
35	S	H	H	H
42	NHCO	H	H	H
48	NHCH ₂	H	H	H
112		H	H	H

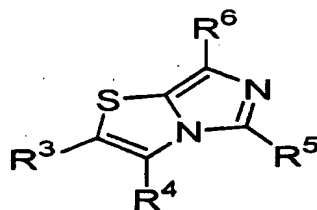
实施例 化合物	X	R ³	R ⁴	R ⁵
2B		H	H	H
5		H	H	Cl
6		H	H	Br
8B		H	H	CH ₃
9B		CH ₃	H	H
11B		H	H	CF ₃
12B		H	H	SCH ₃
14A		H	H	SOCH ₃
14B		H	H	SO ₂ CH ₃
15B		H	CH ₃	H
16B		H	CHF ₂	H



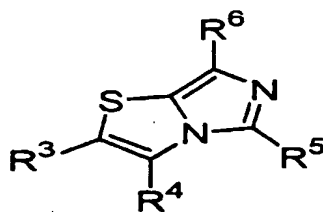
实施例 化合物	X	R ³	R ⁴	R ⁵
17B		H	H	H
19		H	H	Cl
125B	(E)-CH=CH	H	H	H



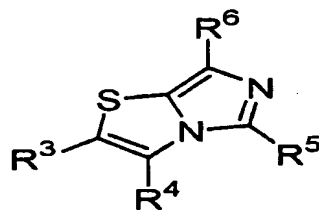
合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	CHO	35	CH ₂ SBz	H	CF ₃	H
2	H	H	H	CH ₂ SPh	36	CH ₂ SH	H	CF ₃	H
3	H	H	H	CH ₂ SO ₂ Ph	37	CH ₂ SBz	H	4-ClPh	H
4	H	H	CH ₃	CHO	38	CH ₂ SH	H	4-ClPh	H
5	CH ₃	H	H	CHO	43	(CH ₂) ₃ SAc	H	H	H
6	H	H	CF ₃	H	44	(CH ₂) ₃ SH	H	H	H
7	H	H	CF ₃	CHO	45	H	H	H	CO ₂ H
8	H	H	SCH ₃	CHO	46	H	H	CO ₂ H	H
9	H	CH ₃	H	CHO	52	(CH ₂) ₃ SAc	CH ₃	H	H
10	H	CHF ₂	H	CHO	53	(CH ₂) ₃ SH	CH ₃	H	H
11	H	H		H	56	(E)-CH:CHCH ₂ SAc	H	H	H
17	SBz	H	H	H	57	(E)-CH:CHCH ₂ SH	H	H	H
24	CH ₂ SBz	H	CH ₃	H	58A	CH ₂ SBz	H	H	CHO
25	CH ₂ SBz	H	H	H	58B	CH ₂ SBz	H	CHO	H
28	CH(CH ₃)SBz	H	H	H	59	CH ₂ SBz	H	H	CH ₂ OH
32	CH ₂ SAc	CH ₃	H	H	60	CH ₂ SBz	H	CH ₂ OH	H
33	CH ₂ SAc	CH ₃	CH ₃	H	64	(CH ₂) ₂ SAc	CH ₃	H	H
34	CH ₂ SH	H	CH ₃	H	65	(CH ₂) ₂ SH	CH ₃	H	H



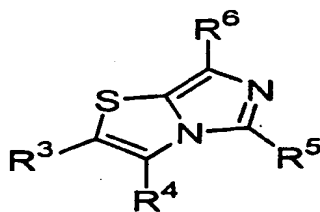
合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
66	CH ₂ SBz	H	CH(OCH ₃) ₂	H	88	CH ₂ SBz	H	H	SO ₂ CH ₃
67	CH ₂ SH	H	CH(OCH ₃) ₂	H	89	CH ₂ SH	H	H	SO ₂ CH ₃
72	(CH ₂) ₅ SAc	CH ₃	H	H	90	CH ₂ OTBS	H	H	CN
73	(CH ₂) ₅ SH	CH ₃	H	H	91	CH ₂ OH	H	H	CN
74A	CH ₂ SBz	H	H	Cl	92	CH ₂ OTBS	H	CN	H
74B	CH ₂ SBz	H	Cl	H	93	CH ₂ OH	H	CN	H
75	CH ₂ SH	H	H	Cl	94	CH ₂ SBz	H	H	F
76	CH ₂ OTBS	H	H	H	95	CH ₂ SH	H	H	F
77A	CH ₂ OTBS	H	H	I	96A	CH ₂ OTBS	H	H	Cl
77B	CH ₂ OTBS	H	I	H	96B	CH ₂ OTBS	H	Cl	H
77C	CH ₂ OTBS	H	I	I	96C	CH ₂ OTBS	H	Cl	Cl
78	CH ₂ OTBS	H	H	SCH ₃	97	CH ₂ OH	H	Cl	H
79	CH ₂ OH	H	H	SCH ₃	100	CH ₂ OBz	H	SCH ₃	H
80	CH ₂ SBz	H	H	CH(OCH ₃) ₂	101	CH ₂ OH	H	SCH ₃	H
85	(CH ₂) ₄ SAc	CH ₃	H	H	102A	CH ₂ Cl	H	SO ₂ CH ₃	H
86	(CH ₂) ₄ SH	CH ₃	H	H	102B	CH ₂ Cl	H	SOCH ₃	H
87A	CH ₂ SBz	H	H	I	103	CH ₂ OH	H	Cl	Cl
87B	CH ₂ SBz	H	I	H	106	(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H



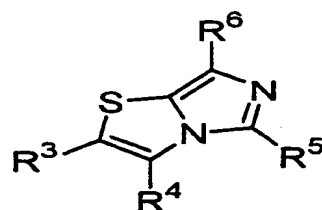
合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
107	(CH ₂) ₅ OH	H	H	H	129	(E)-CH:CHCH ₂ OH	H	H	Cl
108	(2E, 4E)- CH:CH) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	130	(E)-CH:CHCH ₂ OH	H	H	H
109	(2E, 4E)- (CH:CH) ₂ CH ₂ OH	H	H	H	131	(E)-CH:CHCH ₂ OTBS	H	H	H
110	CH ₂ OTBS	H	SCH ₃	SCH ₃	132	(E)-CH:CHCH ₂ OTBS	H	H	I
111	CH ₂ OH	H	SCH ₃	SCH ₃	133	(E)-CH:CHCH ₂ OTBS	H	H	SCH ₃
116	(CH ₂) ₄ OAc	H	H	H	134	(E)-CH:CHCH ₂ OH	H	H	SCH ₃
117	(CH ₂) ₄ OH	H	H	H	135A	(E)-CH:CHCH ₂ OTBS	H	H	Cl
118	CHO	H	SCH ₃	H	135B	(E)-CH:CHCH ₂ OTBS	H	Cl	H
119	(E)-CH:CHCO ₂ CH ₃	H	SCH ₃	H	135C	(E)-CH:CHCH ₂ OTBS	H	Cl	Cl
120	(E)-CH:CHCH ₂ OH	H	SCH ₃	H	136	(E)-CH:CHCH ₂ OH	H	Cl	H
121	CH ₂ OTBS	H	Cl	CN	137	(E)-CH:CHCH ₂ OH	H	Cl	Cl
122	CH ₂ OH	H	Cl	CN	138	CH ₂ OTBS	H	I	Cl
123	CH ₂ OTBS	H	I	CN	139	CH ₂ OTBS	H	SCH ₃	Cl
124	CH ₂ OTBS	H	SCH ₃	CN	140	CH ₂ OH	H	SCH ₃	Cl
125	CH ₂ OH	H	SCH ₃	CN	141	CH ₂ OTBS	H	Cl	I
126	CHO	H	H	H	142	CH ₂ OTBS	H	Cl	SCH ₃
127	(E)-CH:CHCO ₂ CH ₃	H	H	H	143	CH ₂ OH	H	Cl	SCH ₃
128	(E)-CH:CHCO ₂ CH ₃	H	H	Cl	144	CH ₂ OAc	H	H	H



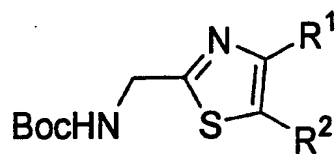
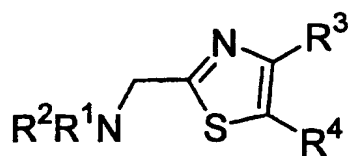
合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
145A	CH ₂ OAc	H	H	CHO	174	CH ₂ OH	CH ₂ F	H	H
145B	CH ₂ OAc	H	CHO	H	178	CH ₂ OBz	CHF ₂	H	H
146	CH ₂ OH	H	COCH ₃	H	179	CH ₂ OH	CHF ₂	H	H
147	CH ₂ OAc	H	H	COCH ₃	181	CH ₂ OBz	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
148	CH ₂ OH	H	H	COCH ₃	182	CH ₂ OH	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
149	CH ₂ OTBS	H	CN	Cl	184	CH ₂ OBz	CONH ₂	H	H
150	CH ₂ OH	H	CN	Cl	185	CH ₂ OH	CONH ₂	H	H
151	CH ₂ OTBS	H	CN	CN	186	CH ₂ OBz	H	SCH ₂ CH ₃	H
152	CH ₂ OH	H	CN	CN	187	CH ₂ OH	H	SCH ₂ CH ₃	H
157	H	(CH ₂) ₂ SAc	H	H	188	CH ₂ OBz	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H
158	H	H	(CH ₂) ₂ OH	H	189	CH ₂ OH	H	S(CH ₂) ₂ CH ₃	H
159	H	H	(CH ₂) ₂ SAc	H	190	CH ₂ OBz	H	SCH(CH ₃) ₂	H
163	H	H	(CH ₂) ₃ SAc	H	191	CH ₂ OH	H	SCH(CH ₃) ₂	H
164	CH ₂ OBz	H	Ph	H	195	CH ₂ OBz	H	H	CH ₃
165	CH ₂ OBz	H	4-CNPh	H	196	CH ₂ OH	H	H	CH ₃
167	(E)-CH:CHCH ₂ OBz	CH ₃	H	H	197	CH ₂ OBz	H	Cl	CH ₃
168	(E)-CH:CHCH ₂ OH	CH ₃	H	H	198	CH ₂ OH	H	Cl	CH ₃
173	CH ₂ OBz	CH ₂ F	H	H	200	CH ₂ OBz	H	SCH ₃	CH ₃



合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
201	CH ₂ OH	H	SCH ₃	CH ₃	228	CH ₂ SH	CH(CH ₃) ₂	H	H
206	CH ₂ SAc	CH ₂ CH ₃	H	H	229	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
207	CH ₂ SH	CH ₂ CH ₃	H	H	230	CH ₂ OH	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
208	CH ₂ SAc	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	231	CH ₂ SAc	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
209	CH ₂ SH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	232	CH ₂ SH	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
213	CH ₂ SAc	CH ₂ OCH ₃	H	H	233	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H
214	CH ₂ SH	CH ₂ OCH ₃	H	H	234	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CF ₃	H
216	CO ₂ CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	240	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H
217	CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	241	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	H	H
218	CH ₂ SAc	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	242	CH ₂ OH	H	H	H
219	CH ₂ SH	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	243	CH ₂ Cl	H	H	H
220	CO ₂ CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	244	CH ₂ P ⁺ Ph ₃ Cl ⁻	H	H	H
221	CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	245	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
222	CH ₂ SAc	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	246	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
223	CH ₂ SH	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	247	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
225	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	248	CH ₂ P ⁺ Ph ₃ Cl ⁻	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
226	CH ₂ OH	CH(CH ₃) ₂	H	H	249	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
227	CH ₂ SAc	CH(CH ₃) ₂	H	H	250	CH ₂ Cl	CH ₃	H	H

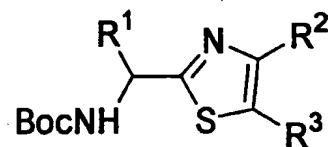
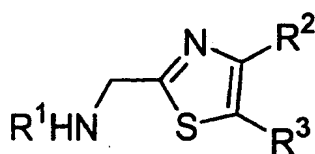


合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	合成例 化合物	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
251	CH ₂ P ⁺ Ph ₃ Cl ⁻	CH ₃	H	H	269	CH ₂ OTBS	H	H	CH ₃
252	CHO	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	270	CH ₂ OTBS	H	Br	CH ₃
253	(E)-CH:CHCO ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	271	CH ₂ OTBS	H	CN	CH ₃
254	(E)-CH:CHCH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	272	CH ₂ OH	H	CN	CH ₃
255	CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₃	H	H	273	CH ₂ OBz	H	Br	CH ₃
256	CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₃	H	I	274	CH ₂ OH	H	Br	CH ₃
257	CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃					
258	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	H	SCH ₃					
259	CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₃	H	Cl					
260	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	H	Cl					
261	CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H					
262	CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₃	CH ₃	I					
263	CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₃	CH ₃	SCH ₃					
264	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	SCH ₃					
265	CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl					
266	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl					
267	CH ₂ OBz	H	I	CH ₃					
268	CH ₂ OH	H	I	CH ₃					

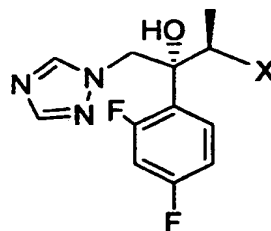
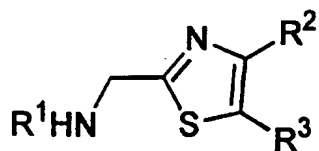


合成例 化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
13	PMB	PMB	H	H
14	PMB	PMB	H	SPMB
15	CHO	H	H	SPMB
16	CHO	H	H	SBz
18	Boc	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
19	Boc	H	H	CH ₂ OH
20	Boc	H	H	CHO
21	Boc	H	H	CHF ₂
23	Boc	H	H	CH ₂ SBz
26	Boc	H	H	CH(OH)CH ₃
27	Boc	H	H	CH(SBz)CH ₃
29	Boc	H	CH ₃	CH ₂ OH
30	Boc	H	CH ₃	CH ₂ OSO ₂ CH ₃
31	Boc	H	CH ₃	CH ₂ SAC
39A	Boc	H	H	(E)-CH:CHCO ₂ CH ₃
39B	Boc	H	H	(Z)-CH:CHCO ₂ CH ₃
40	Boc	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
41	Boc	H	H	(CH ₂) ₃ OH
42	Boc	H	H	(CH ₂) ₃ SAC

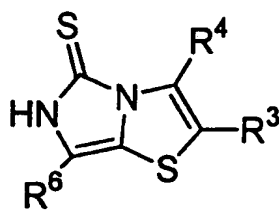
合成例 化合物	R ¹	R ²
47	CH ₃	CHO
48	CH ₃	(E)-CH:CHCO ₂ CH ₃
49	CH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
50	CH ₃	(CH ₂) ₃ OH
51	CH ₃	(CH ₂) ₃ SAC
54	H	(E)-CH:CHCH ₂ OH
55	H	(E)-CH:CHCH ₂ SAC
61	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
62	CH ₃	(CH ₂) ₂ OH
63	CH ₃	(CH ₂) ₂ SAC
68	CH ₃	(2E, 4E)-(CH:CH) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
69	CH ₃	(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃
70	CH ₃	(CH ₂) ₅ OH
71	CH ₃	(CH ₂) ₅ SAC
81	CH ₃	CH:CH(CH ₂) ₂ OTBS
82	CH ₃	(CH ₂) ₄ OTBS
83	CH ₃	(CH ₂) ₄ OH
84	CH ₃	(CH ₂) ₄ SAC
98	H	CH ₂ OBz



合成例 化合物	R ¹	R ²	R ³	合成例 化合物	R ¹	R ²	R ³
104	Boc	H	(2E, 4E)- (CH:CH) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	172	H	CH ₂ F	CH ₂ OBz
105	Boc	H	(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	175	H	CHO	CO ₂ CH ₂ CH ₃
112	Boc	H	CH:CH(CH ₂) ₂ OTBS	176	H	CHF ₂	CO ₂ CH ₂ CH ₃
113	Boc	H	(CH ₂) ₄ OTBS	177	H	CHF ₂	CH ₂ OBz
114	Boc	H	(CH ₂) ₄ OH	180	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ OBz
115	Boc	H	(CH ₂) ₄ OAc	183	H	CONH ₂	CH ₂ OBz
153	Boc	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	193	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
154	Boc	(CH ₂) ₂ OH	H	194	CH ₃	H	CH ₂ OBz
155	Boc	(CH ₂) ₂ OSO ₂ CH ₃	H	203	H	CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃
156	Boc	(CH ₂) ₂ SAc	H	204	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH
160	CO(CH ₂) ₃ OH	H	H	205	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ SAc
161	CO(CH ₂) ₃ OSOCH ₃	H	H	210	H	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ CH ₃
162	CO(CH ₂) ₃ SAc	H	H	211	H	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OH
166	Boc	CH ₃	(E)-CH:CHCH ₂ OBz	212	H	CH ₂ OCH ₃	CH ₂ SAc
169	Boc	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	215	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃
170A	Boc	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH	224	H	CH(CH ₃) ₂	CO ₂ CH ₂ CH ₃
170B	Boc	CH ₂ OH	CO ₂ CH ₂ CH ₃	235	H	CF ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃
171	Boc	CH ₂ F	CO ₂ CH ₂ CH ₃	236	H	CF ₃	CH ₂ OH



合成例 化合物	R ¹	R ²	R ³
237	Boc	CF ₃	CH ₂ SAc
238	CHO	CF ₃	CH ₂ SAc
239	CHO	CF ₃	CH ₂ SH



合成例 化合物	実施例 化合物	X
	113	
	128	CH ₂ Br
	129	CH ₂ SAc
	130	CH ₂ SH
202		

合成例	R ³	R ⁴	R ⁶
22	CHF ₂	H	H
99	CH ₂ OBz	H	H
199	CH ₂ OBz	H	CH ₃

合成例	その他
12	PMBS-SPMB
192	

試験例

本発明化合物の抗真菌作用を、*in vitro*及びマウス感染治療実験による*in vivo*試験の結果により説明する。なお、比較薬としてフルコナゾール、イトラコナゾール、既知化合物A（特開平5-230038号公報に記載の化合物124）を用いた。また、各菌株は帝京大学医真菌研究センターから購入したものを被験菌株として用いた。

カンジダ・アルビカンズTIMM1768、カンジダ・アルビカンズTIMM3163（フルコナゾール耐性株）及びアスペルギルス・フミガツスTIMM1775に対する*in vitro*の抗真菌活性の評価を以下の方法に準じて行った。すなわち、被験菌をYPD broth (yeast extract、peptone、glucose) 中で35℃、18時間培養し、PBSにて5分間遠心操作をすることにより菌を洗浄、RPMI1640 (0.165M MO PS、pH7.0) 培地にて 5×10^4 CFU/mlとし、被験菌浮遊液とした。薬剤の10%ジメチルスルホキシド-RPMI1640希釈系列を20 μ l分注した96穴マイクロプレートに被験菌浮遊液をさらに180 μ l分注、攪拌し、35℃で培養した。アスペルギルス・フミガツスTIMM1775にはalar blue 20 μ lを加え、カンジダ・アルビカンズは15~18時間35℃、アスペルギルス・フミガツスは48時間30℃で培養した。薬剤の希釈系列は0.0039~128 μ g/mlあるいは0.0625~128 μ g/ml（10%ジメチルスルホキシド-RPMI1640にて2倍希釈系列12~16段階を作成）とした。コントロールの濁度が0.15~0.2に達した時点でマイクロプレートリーダー（カンジダ・アルビカンズは620nm、アスペルギルス・フミガツスは540nm）にて測定した。薬剤無添加対照濁度-薬剤添加濁度/薬剤無添加対照濁度 $\times 100$ の計算式より80%以上の発育阻止濃度（IC₈₀）を求めた。その結果を表1に示す。

表 1

被検化合物の 実施例番号	IC ₈₀ (μ g/ml)		
	<i>C. albicans</i> TIMM1768	<i>C. albicans</i> TIMM3163	<i>A. fumigatus</i> TIMM1775
31	≤ 0.0039	0.5	1
39	≤ 0.0039	0.5	0.5
51	≤ 0.0039	≤ 0.0039	≤ 0.0039
65	0.125	0.125	≤ 0.0625
67	0.125	≤ 0.0625	≤ 0.0625
68	≤ 0.0625	1	1
73	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625
105	≤ 0.0625	1	1
106	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0.25
116	≤ 0.0039	0.03125	≤ 0.0039
120	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625
121	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625
Fluconazole	0.5	>128	>128
化合物A	0.125	32	16

N.T. 試験せず

カンジダ・アルビカンスTIMM1768に対するin vivoの抗真菌活性の評価を以下の方法に準じて行った。すなわち、カンジダ・アルビカンスTIMM1768をYPD broth (yeast extract, peptone, glucose) 中で35℃、18時間培養し、PBSにて5分間遠心操作をすることにより菌を洗浄、PBSにて希釈し 5×10^5 CFU/mlとし、接種用菌液とした。マウスはDBA/2N(日本チャールスリバー)7週齢雄性、1群8匹用いた。 5×10^5 CFU/mlに調整した接種用菌液をマウス当たり0.2mlを尾静脈より投与し、全身性カンジダ症を作成した。薬剤投与量(5mg/kg)をPEG400にて1.0mg/mlに希釈し、その100 μ lを強制的に経口に感染1日後投与した。判定のパラメーターは1群8例のマウスの平均体重及び17日までの平均生存日数の延命率によった。その結果を表2に示す。

表 2

被検化合物の 実施例番号	全身性カンジダ症		
	mg/kg	平均生存日数	延命率(%)
31	5	13.00±1.85	306
67	5	10.88±2.03	256
68	5	11.00±1.60	259
105	5	12.25±1.16	288
Fluconazole	5	9.50±0.76	224
Control	0	4.25±0.89	100

アスペルギルス・フミガツスTIMM1775に対するin vivoの抗真菌活性の評価を以下の方法に準じて行った。すなわち、アスペルギルス・フミガツスTIMM1775をポテトデキストロース寒天斜面培地で27℃3週間培養し、スラント試験管内に0.05% tween 80含有滅菌生理食塩水を1~2 ml添加後、白金耳を用いて静かに胞子をかきとった。この胞子液を乳鉢に移し、すりつぶして胞子を分散させた後、グラスフィルターを通すことにより不純物を除去した。この胞子浮遊液の菌数測定を行い、その後0.05% tween 80含有滅菌生理食塩水で使用濃度に調整した。マウスはCBA/JN（日本チャールスリバー）5週齢雄性、1群5匹用いた。菌液 5×10^5 CFU/20 μ l/mouseを麻酔したマウスの鼻に、マウスの呼吸に合わせて滴下し、肺アスペルギルス症を作成した。薬剤投与量（20 mg/kg）をPEG400にて4 mg/mlを作製し、その100 μ lを強制的に経口に感染1時間後から1日1回5日間投与した。判定のパラメーターは1群5例のマウスの6日までの生存率によった。その結果を表3に示す。

表 3

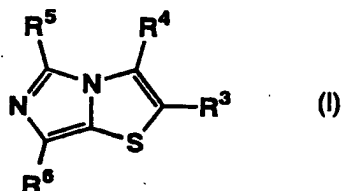
被検化合物の 実施例番号	肺アスペルギルス症	
	mg/kg	延命率(%)
31	20	60
39	20	100
Itraconazol	20	20
Control	0	0

産業上の利用可能性

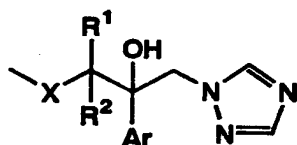
本発明により得られる新規イミダゾ〔5，1－b〕チアゾール誘導体又はその塩は優れた抗真菌作用を有しており、ヒトを含め全ての哺乳動物における表在性又は深在性真菌症の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として極めて有用である。

請求の範囲

1. 下記の式 (I) :



〔式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 はそれぞれ独立に水素原子、又は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換若しくは無置換のフェニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 N -低級アルキルアミノカルボニル基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルケニル基、及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基
 {ここで言う低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は低級アルケニル基の1つ以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 N -低級アルキルアミノカルボニル基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、 N -低級アルキルアミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニル基、(N -低級アルキルアミノ)スルホニル基、及び(N -低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されていてもよい}を示し、
 ただし R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のいずれか1つは下記の式 (A) :



〔式中、 Ar は置換フェニル基を示し； R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又はメチル基を示し； X は $-Y-$ 、 $-Y-S(O)_n-Z-$ 、 $-Y-O-Z-$ 、 $-$

$N(R)-CO-$ 、 $-N(R)-Z-$ 、及び $-Y-L-Z-$ {式中、 n は0、1又は2の整数を示し； Y 及び Z はそれぞれ独立に結合手又は炭素数1から5個の直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素鎖（ここで言う炭化水素鎖は1又は2個の不飽和結合を有してもよい）を示し； R は水素原子、又は低級アルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基、アリールカルボニル基、ホルミル基、及び低級アルキルカルボニル基からなる群から選ばれる基を示し、 L は飽和の含窒素ヘテロ環ジイル基を示す} からなる群から選ばれる基を示す] で表される基を示す] で表されるイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体又はその塩。

2. Ar が2, 4-ジフルオロフェニル基である請求の範囲第1項に記載のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体又はその塩。

3. R^1 及び R^2 のいずれか一方が水素原子であり、他方がメチル基である請求の範囲第1項又は第2項に記載のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体又はその塩。

4. X が $-Y-S(O)_n-Z-$ である請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体又はその塩。

5. X が $-S(O)_n-Z-$ であり、かつ式(A)で表される基において Ar と水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共に R 配置である請求の範囲第1項ないし第3項に記載のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体又はその塩。

6. R^3 が式(A)で表される基であり、 X が $-SCH_2-$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基において Ar と水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共に R 配置である請求の範囲第1項ないし第3項に記載のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体又はその塩。

7. R^3 が式(A)で表される基であり、 X が $-SCH_2-$ であり、 R^5 が塩素原子であり、 R^4 及び R^6 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基において Ar と水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共に R

配置である請求の範囲第1項ないし第3項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。

8. R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^6 がメチル基であり、 R^4 及び R^5 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である請求の範囲第1項ないし第3項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。

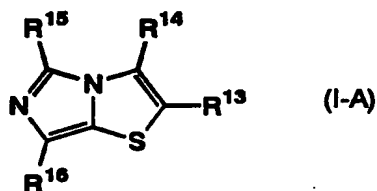
9. R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^6 がメチル基であり、 R^4 及び R^5 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である請求の範囲第1項ないし第3項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。

10. R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^6 が塩素原子であり、 R^5 がメチル基であり、 R^4 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である請求の範囲第1項ないし第3項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。

11. R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2-$ であり、 R^4 がエチル基であり、 R^5 がメチル基であり、 R^6 が水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である請求の範囲第1項ないし第3項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。

12. R^3 が式(A)で表される基であり、Xが $-SCH_2CH=CH-$ であり、 R^4 、 R^5 、及び R^6 がいずれも水素原子であり、かつ式(A)で表される基においてArと水酸基とが結合する炭素原子、及び R^1 と R^2 とが結合する炭素原子が共にR配置である請求の範囲第1項ないし第3項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。

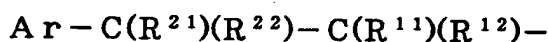
13. Arが2, 4-ジフルオロフェニル基であり、かつXが $-S(O)_n-Z$ である請求項1に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。
14. R^1 及び R^2 のいずれか一方が水素原子であり、他方がメチル基である請求の範囲第13項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。
15. 請求の範囲第1項ないし第14項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又は薬理学的に許容しうるその塩を有効成分として含む医薬。
16. 抗真菌剤である請求項15に記載の医薬。
17. 請求の範囲第15項又は第16項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項ないし第14項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又は薬理学的に許容しうるその塩の使用。
18. 真菌感染症の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項ないし第14項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又は薬理学的に許容しうるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。
19. 下記の式(I-A)：



〔式中、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} はそれぞれ独立に水素原子、又は低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換若しくは無置換のフェニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、N-低級アルキルアミノカルボニル基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基、低級アルケニル基、及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基〔ここで言う低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基の1つ以上の水素原子は、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アル

コキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、N-低級アルキルアミノカルボニル基、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、N-低級アルキルアミノ基、ホルミルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、アミノスルホニル基、(N-低級アルキルアミノ)スルホニル基、及び(N-低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基からなる群から選ばれる基で置換されていてもよい}を示し、

ただし R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} のいずれか1つは下記の式：



[式中、Arは置換フェニル基を示し； R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基を示すか、両者が結合してオキシ基又はメチレン基を示すか、あるいは R^{11} は水素原子を示し、かつ R^{12} は水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、又はアリールスルホニル基を示し； R^{21} 及び R^{22} はともに水素原子を示すか、両者が結合してメチレン基若しくはオキシ基を示すか、両者が結合してそれらが結合する炭素原子とともにスピロオキシラン環を形成するか、あるいは R^{21} は水酸基を示し、かつ R^{22} は1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル基を示す(ただし R^{21} が水酸基であり、かつ R^{22} が1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル基である場合には、 R^{11} 及び R^{12} は結合してメチレン基を示し； R^{11} 及び R^{12} が結合してオキシ基を示す場合には R^{21} 及び R^{22} が結合してオキシ基を示すことはなく； R^{11} 及び R^{12} が結合してメチレン基を示す場合には R^{21} 及び R^{22} が結合してメチレン基を示すことはない)]で表される基を示す]で表されるイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。

20. 請求の範囲第1項ないし第14項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩の製造用中間体として用いる請求の範囲第19項に記載のイミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D513/04, A61K31/429, 31/496, A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D513/04, A61K31/429, 31/496, A61P31/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/25107, A1 (Yuhan Corporation), 21 September, 1995 (21.09.95) & EP, 751943, A1 & JP, 9-505083, T2	1-17, 19, 20
A	JP, 8-311071, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 26 November, 1996 (26.11.96) (Family: none)	1-17, 19, 20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 February, 2000 (03.02.00)

Date of mailing of the international search report
15 February, 2000 (15.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06259

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 18 relates to a method for treatment of the human body by therapy stipulated in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D513/04, A61K31/429, 31/496, A61P31/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D513/04, A61K31/429, 31/496, A61P31/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/25107, A1 (ユーハン・コーポレーション), 21. 9月. 1995 (21. 09. 95) & EP, 75194 3, A1 & JP, 9-505083, T2	1-17, 19, 20
A	JP, 8-311071, A (明治製菓株式会社), 26. 11 月. 1996 (26. 11. 96) (ファミリーなし)	1-17, 19, 20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 02. 00

国際調査報告の発送日

15.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍



4 P 9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲18は、PCT規則39.1(iv)に規定する人の身体の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。